** **

Ministerul Sănătății Universitatea de Stat

Muncii și Protecției Sociale de Medicină și Farmacie

al Republicii Moldova ,,Nicolae Testemițanu’’

**Conduita stărilor patologice neonatale**

**Suport de curs**

**Chișinău 2021**

**Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova**

**Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”**

Prezentul Suport de Curs Intervenția Timpurie in Copilărie este elaborat

cu suportul Filialei din Republica Moldova a Organizației „Lumos Foundation” din Marea Britanie

Suportul de Curs Intervenția Timpurie in Copilărie a fost discutat și aprobat la ședința:

Departamentului Pediatrie, USMF ,Nicolae Testemiţanu” (Proces verbal nr. 1 din 06.09.2)

Comisiei Metodice de profil Pediatrie, USMF „Nicolae Testemiţanu” (Proces verbal )

Consiliului de Management al Calităţii USMF „Nicolae Testemiţanu” (Proces verbal nr. )

**SUB REDACȚIA:**

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

director Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”

**AUTORI:**

**Marcela Soitu**, doctor in științe medicale, conferențiar universitar,

Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”

**Larisa Crivceanscaia**, doctor habilitat in științe medicale,confirentiar universitar,

Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”

**Svetlana Benes**, doctor in științe medicale, conferențiar universitar,

Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”

**Anastasia Ropot**, medic rezident neonatolog, Clinica neonatologie, Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”

**Olga Moraru**, medic rezident neonatolog, Clinica neonatologie, Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”

**RECENZENȚI:**

**REDACTOR:**

**Cuprins:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **TEMA 1** | Edem cerebral . Sindromul convulsive. | **4** |
| **TEMA 2** | Sindromul de aspiratie. Pneumopatii la nou-nascuti .Detresa respiratorie.Particularitatile micilor premature.Apnea.SDR I si tip II. | **5** |
| **TEMA 3** | Dereglari hidro-saline si electrolitice in perioada neonatala.Hiper-hipoglicemie neonatala.Dereglari ale balantei acido bazice. | **16** |
| **TEMA 4** | Anemiile.Anemia hemoragica-definitia, etiopatogenia,diagnosticul,tratamentul.Anemia hemolitica prin izoimunizare . | **24** |
| **TEMA 5** | Sindroamele hemoragice.Hemotransfuzia. Policitemia.Boala hemoragica clasica a nou-nascutului. | **31** |
| **TEMA 6** | Trombocitopatiile si coagulopatiile | **38** |
| **TEMA 7** | Sindromul de voma si recurgitatii in perioada neonatal.Sindromul de malabsorbtie. Infectii acute intestinale.Stenoza congenital a esofagului. | **47** |
| **TEMA 8** | Patologia sistemului cardiovascular.Malformatii cardiac congenital.Persistenta canalului arterial. | **54** |
| **TEMA 9** | Diagnosticul diferential al icterilor neonatale. Hiperbilirubinemia neonatal.  Metode contemporane de tratament.Hiperbilirubenia la prematuri | **60** |
| **TEMA 10** | Afectiuni neinfectioase si infectioase ale pielii si plagii ombelicale.Intertrigo,adiponecroza,scleredermul ,scleremul,dermatita seboreica. | **69** |
| **TEMA 11** | Infectii intrauterine specific. Profilaxia infectiilor neonatal in maternitate.Infectii bacteriene .Infectii nebacteriene.Clasificarea.Sindromul TORCH. | **71** |
| **TEMA 12** | Infectia nosocomiala in neonatologie.Infectii bacteriene. Infectii nebacteriene. Candidoza. | **96** |
| **TEMA 13** | Infectii de focar. Meningita. Osteomielita.Flegmonul. Infectia antenatala,intranatala,postnatala la premature.Enterocolita ulcero-necrotica. | **100** |

**Prezentarea generală a cursului:** Structura mortalităţii şi morbidităţii infantile în R. Moldova exprimă necesitatea fortificării cunoştinţelor medicilor şi în special a neonatologilor şi pediatrilor în domeniul asistenţei medicale copilului sugar şi de vîrsă fragedă la domiciliu după externarea din maternitate. Perfecţionarea profesională a neonatologilor şi pediatrilor ar putea ameliora situaţia creată, în special apariția patologiilor neonatale trenante: sepsisul tardiv, icterele tardive, patologii genetice și ereditare, patologia perinatală cu impact vădit în asigurarea sănătăţii pe toată perioada copilăriei.

**TEMA 1: EDEM CEREBRAL**

**DEFINIŢIE**

* Sindrom clinic determinat de edemul ţesutului cerebral cu mărirea lui în volum şi creşterea tensiunii intracraniene.
* Edemul cerebral este condiționat de:
* “cascada glutamat”
* depolarizarea membranelor externe
* eliberarea radicalilor liberi Ca2+
* formarea intensă a compuşilor hidroxili
* sindromul secreţiei neadecvate a hormonului antidiuretic

**Patologia**

* Determinăm două stadii ale edemului cerebral.
* La început, din cauza acumulării lactatului se dezvoltă **edemul citotoxic** *(intracelular - în celulele neurogliei - peste câteva minute)*. Aici încă nu are loc creşterea tensiunii intracraniene.
* *Ischemia prelungită dezvoltă* **edemul vasogen** (extracelular) - urmarea afectării peretelui vascular şi cel mai important a barierei hematoencefalice. Aici are loc extravazarea plasmei în spaţiul extracelular cerebral şi ca rezultat creşte tensiunea intracraniană.
* Această fază a II-a a edemului cerbral se dezvoltă în câteva ore. Lezarea vaselor se poate manifesta şi prin hemoragii atât în ventricule, cât şi în ţesutul cerebral.
* Incepând de la a 2-a oră de viaţă, în legătură atât cu dereglările sus descrise a metabolis-mului în neuroni, progresarea dereglărilor funcţiei de detoxicare a neurogliei, pentru “curăţarea” neuronilor de produsele toxice neoxidate, cât şi cu dereglările hemodinamicii creierului, reologiei sângelui şi mai mult se agravează pătrunderea oxigenului în neuroni, cresc procesele distrofice în neuroni şi se începe acumularea inracelulară a lichidului - **edemul neuronal**.
* **Această tumefiere domină 24 - 36 ore**, mai departe poate predomina procesul de acumulare extracelulară a lichidului din cauza dezvoltării inflamaţiei perifocale, ducând la necroza masivă a neuronilor

**Clinica**

* **Edemul cerebral generalizat:** Se caracterizează prin dezvoltarea stării de precomă sau comă, care se determină imediat sau la câteva ore după naştere.
* **Tabloul clinic ne atrage atenţia asupra următoare simptome:**
* lipsa reacţiei la examinare
* hipotonie sau atonie musculară pronunţată nou-născutul nu suge, nu înghite
* periodic se observă geamăt intens sau slăbit
* se denotă scăderea tensiunii arteriale
* dintre reflexele necondiţionate se păstrează doar cel de prehensiune
* somnul e superficial, neliniştit
* covulsii tonice dese, până la opistotonus
* puls labil cu trecere în bradicardie
* respiraţie aritmică
* crize de apnee
* dereglări vasomotorii
* simptomatică oculară evidentă: • exoftalmie • nistagmus orizontal • sindromul “apus de soare” • simptomul Graefe • strabism • uneori se observă mişcări “plutitoare ale globilor oculari”
* Varianta finală a **edemului grav** este tranziţia rapidă a copilului în stare stuporoasă cu:
* achinezie
* lipsa răspunsului la excitanţi dureroşi
* mişcări “plutitoare” ale globilor oculari şi divergenţa lor
* crize convulsive tonice
* apnee frecventă, cu suspine scurte profunde de tipul “gasps”
* bradicardie
* dereglarea termoreglării

**Clinica Edemului cerebral focal (local)**

**Se caracterizează prin:**

* predominarea sindromului hipertensiv
* sindrom meningeal
* nou-născutul e neliniştit
* ţipăt dureros, monoton: tot mai mult îngrijorător şi pătruzător
* hiperestezie
* intensificarea reflexelor de automatism oral: “linge buzele” scoate limba mişcări de deglutiţie, care capătă forma mişcărilor forţate stereotipe
* mărirea tonusului flexorilor mânii şi extensorilor picioarelor mai pronunţat după hemitip (în membrele unilaterale)
* pe acest fond: convulsii ale unor membre cu generalizarea lor sau caracter advers al crizei, caracterizată prin privire convulsivă cu divergenţă forţată a ochilor şi capului în direcţia contralaterală focarului de excitare apare lezarea unor nervi cranieni: strabism, ptoză, anizocorie

**Diagnosticul edemului cerebral**

* **Puncţia** **canalului cefalorahidian**: lichidul curge sub presiune, cu picături mari şi dese. E indicată din a 2-a zi de viaţă, ţinând cont de stadiile reţinerii lichidului în creier după asfixie suportată.
* **NSG**: - se evidenţiază ecogenitatea cresută a creierului, nu se diferenţiază structurile cerebrale

**Tratamentul**

* Restricția de lichide 50-60 ml/kg/zi
* Hipotermia cerebrală sau generală
* Sulfatul de Magneziu are situs receptor în interiorul canalelor pentru Ca și protejarea creierului de injuria hipoxic-ischemică

**TEMA 2: DETRESA RESPIRATORIE**

**Raportul mondial despre prematuri, editat în anul 2014 arată că morbiditatea şi mortalitatea neonatală a prematurilor implică anumite complicaţii specifice ale prematurităţii:**

Еxistă dificultăți în alimentație, deoarece coordonarea între procesele de supt și deglutiție încep doar la 34 s.g. Prematurii au nevoie de ajutor în procesul de alimentaţie şi au un risc crescut de aspiraţie.

Acești nou-născuți sunt supuși riscului de a manifesta infecții severe, care pot avea drept consecință decesul. Majoritatea nou-născuților care decedează din cauza sepsisului neonatal sunt prematuri.

Suferința respiratorie apărută drept consecință a imaturității pulmonare și deficitului de surfactant în alveole duce la colaps pulmonar, care necesită ventilare artificială sub presiune (VAP).

La prematuri creşte riscul de icter, deoarece imaturitatea ficatului nu permite metabolizarea rapidă a bilirubinei. În plus, în cazul nou- născutului prematur este crescut și riscul de icter nuclear din cauza permeabilității crescute a barierei hematoencefalice care permite pătrunderea bilirubinei până la nivelul structurilor cerebrale profunde

Printre cele mai frecvente afecțiuni cerebrale este hemoragia intraventriculară, care se dezvoltă în primele zile de viață la 20% dintre nou-născuții cu greutatea mai mică de 2000 g, fiind frecvent legată de severitatea sindromului de suferință respiratorie și de hipotensiunea arterială.

* **Enterocolita ulceronecrotică (EUN)** este o afecțiune rară a peretelui intestinal la prematuri, cu tablou radiologic specific, care relevă prezența aerului în intestine.
* Alimentația artificială crește riscul de 10 ori, comparativ cu alimentația naturală
* **Retinopatia prematurilor** este consecință proliferării excesive a vaselor retiniene. Manifestări mai severe apar la prematurii care au primit cantități mari de oxigen.
* **Anemia prematurului** este frecvent diagnosticată în primele săptămâni de viață, fiind asociată cu tulburări ale formării hematiilor din cauza imaturității măduvei osoase.

Aceste patologii necesită diagnostic și tratament, uneori chirurgical. La rândul lor, aceste stări duc la creşterea stresului părinţilor, care deja sânt afectaţi de naşterea prematură. Alt rezultat este creşterea duratei de spitalizare a acestor prematuri, cu majorarea costurilor îngrijirilor necesare.

*A fost necesară elaborarea intervenţiilor neonatale ce influenţează pozitiv supravieţuirea prematurilor. Intervenţiile neonatale cu impact pozitiv în descreşterea morbidităţii şi mortalităţii neonatale cu gradul de evidenţă şi recomandare sânt expuse în tabelul următor:*

|  |  |
| --- | --- |
| **Îngrijiri esenţiale care pot fi aplicate tuturor** **nou-născuților** | **Gradele de evidenţă** |
| Îngrijirile termice (ştergerea, păstrarea lanțului cald, plasarea piele-la-piele) | Gradul dovezilor: mic spre moderat  Recomandare: nivel înalt |
| Îngrijirea cordonului ombilical şi a tegumentelor |
| Iniţierea precoce a alimentaţiei naturale, exclusiv lapte matern |
| Resuscitarea neonatală a nou-născuţilor ce nu respiră la naştere | Gradul dovezilor: mic spre moderat  Recomandare: nivel înalt |
| **Îngrijiri special pentru prematurii mici** |  |
| Aplicarea metodei Kangaroo chiar şi prematurilor cu greutate la naştere ≤ 2000g | Gradul dovezilor: moderat spre înalt  Recomandare: nivel înalt |
| Utilizarea fortifianţilor de lapte matern |
| **Îngrijiri calificate pentru prematurii cu complicaţii neonatale** |  |
| Managementul specific al nou-născuților ce prezintă risc de infecţie intrauterină | Gradul dovezilor: moderat spre înalt  Recomandare: nivel înalt |
| Managementul SDR DS, inclusiv strategii corecte de ventilare cu niveluri ţintă corecte ale concentrației de oxigen |
| Managementul hiperbilirubinemiei neonatale a prematurului |
| Managementul ventilator al prematurilor cu risc de SDR DS, inclusiv VAP CPAP, administrare de surfactant | Gradul dovezilor: moderat spre înalt  Recomandare: nivel înalt |
| Îngrijiri in secţia reanimare neonatală cu nivel înalt |
| Intervenții neonatale bazate pe dovezi știinifice specifice prematurilor ce induc scăderea mortalității și morbidității neonatale | |

**Pachete de intervenție**

* **Profilaxia nașterilor premature** 
  + Planificarea familiei (educația adolescentelor, profilaxia infecțiilor sexual transmisibile)
  + Screeningul și tratamentul bolilor comunitare. Redurea riscului cauzate de acestea.
  + Instruirea personalului medical conduita corectă a nașterii și operației cezariene
  + Depistarea gravidelor cu iminență de naștere prematură și orientarea către un centru de nivel terțiar
* **Conduita nașterii premature** 
  + Terapiatia tocolitică cu scop de încetinire a nașterii premature
  + Inducerea maturării pulmonare cu glucocorticosteroizi (de la 24-34 s.g.)
  + ABT în caz de RPPA
  + Terapia magnezială cu scop de neuroprotecție
* **Îngrijiri neonatale cu nivel înalt de recomandare** 
  + **Măsuri de bază** pentru îngrijirea nou-născutului (păstrarea lanțului curat și cald cu plasarea în punga de polietilen)
  + **Îngrijiri speciale** - Kangaroo, fortificarea laptelui matern
  + **Îngrijiri calificate:**
  + - Managementul specific al nn ce prezintărisc de IIU
  + - Managementul SDRDS, inclusiv strategii corecte de ventilare cu niveluri - țintă corecte ale concentrației O2, PMI, PPSE, cu utilizarea T-piece
  + -Managementul hiperbilirubinemiei neonatale ale prematurului
  + - Managementul ventilator al prematurilor cu risc de SDRDS, inclusiv VAP, CPAP, administrare de surfactant
* **Complicația cea mai frecventă a nașterilor premature este** sindromul de detresă respiratorie cauzat de deficit de surfactant (Sdr DS). Studiile evidențiază că peste 50% din prematuri cu greutatea la naștere <1500g manifestă SDR DS la naștere. Alți factori de risc pentru SDRDS pot fi asfixia perinatală, diabetul matern, travaliul dificil, lipsa administrării antenatale a corticosteroizilor, sexul masculin, rasa albă.

**SDR DS**  este patologie progresivă care apare în rezultatul deficitului de surfactant în pulmonii structural, biochimic și funcțional imaturi și se întâlnește preponderent la copiii născuți înainte de termen.

Ceea ce are drept consecință formarea de atelectazii, dereglarea raportului ventilație/ perfuzie, hipoventilarea alveolară cu hipoxie și hipercapnie. Acidoza respiratorie și/sau metabolică asociată prin vazoconstricția pulmonară rezultată afectează integritatea epiteliului și endoteliului alveolar astfel formând exudat proteic, care mai apoi se transformă în membrane hialine.

Deficitul de surfactant este responsabil de micșorarea capacității reziduale funcționale, cu creșterea spațiului mort pulmonar.

**Sindromul de detresă respiratorie la nou-născuții prematuri**

* Severitatea SDR DS este invers proporţională cu vârsta de gestaţie, astfel la 23-25 s.g. este 91%, 26-27s.g. – 88%, 28-29 s.g. – 74%, 30-31 s.g. – 52% .
* Conform datelor Euroneonet valabile pentru anul 2010, incidenţa este de 92% la 24-25 s.g, 88% la 26- 27 s.g, 76% la 28-29 s.g și 57 % la 30-31 s.g. Prematurii cu greutate mică la naștere realizează SDR DS doar în 30% cazuri.
* În studiul efectuat recent în IMSP IM și C, vârsta de gestaţie a prezentat valori semnificativ mai mici în cazul *formelor severe* de detresă respiratorie, valorile medii fiind cuprinse între 27.2±1.8 DS şi 29.6±2.8 DS.

În *formele moderate* de detresă respiratorie, vârsta de gestaţie a prezentat valori medii între 29±1.6 DS şi 30.5±2.4 DS.

* Incidența SDR DS scade odată cu aplicarea intervențiilor obstetricale de menținere a sarcinilor cu risc de naștere prematură și administrarea antenatală profilactică a corticosteroizilor.
* Postnatal, administrarea surfactantului are rol major în dezvoltarea SDR DS la nou-născuții prematuri. Administrarea tardivă a acestuia, la nivelul I și II se asociază cu frecvența crescută a incidenței SDR DS în dinamică (p=0.01) .

*În concluzie, nașterea prematură este frecvent complicată cu SDR, iar mortalitatea și morbiditatea apărute la prematur, au drept cauză în multe situații deficitul de surfactant în plămânii imaturi.*

* Conform Institutul Național al Sănătății Copilului și Dezvoltare Umană (NICHD) Neonatal Research Network diagnosticul de SDR DS reprezintă: prezența la un copil a geamătului, respirației paradoxale (detresă respiratorie), evazate, cu retracții și cianoză sau necesități de oxigen în primele 24 de ore de viață.
* Criteriile de diagnostic utilizate de Vermont Oxford Network sunt un PaO2 mai mic de 50 mmHg, în aerul de cameră, necesitatea oxigenului suplimentar pentru a menţine un PaO2 peste 50 mmHg sau oxigen suplimentar pentru a menţine saturația de oxigen mai mare de 85%, determinată prin pulsoximetrie, și o radiografie toracică caracteristică pentru SDR DS în primele 24 ore de viață
* Diagnosticul de SDR DS la prematurii mari, de asemenea, nu este simplu. Sugarii cu vârste de gestație mai mare de 32 de săptămâni care se nasc după nașteri spontane rareori au detresă respiratorie marcată și vor avea doar ocazional SDR DS.
* Copii născuți la termen prin operație cezariană electivă fără începerea nașterii la termen vor avea, de asemenea, o incidență crescută a dificultăților de adaptare respiratorie, mai ales în cazul în care nașterea a fost înainte de 39 de săptămâni de gestație
* Manifestările clinice apărute în primele 12 ore după naștere sugerează tahipneea tranzitorie a nou-născutului (TTNN), iar debutul după primele 24 ore sugerează prezența pneumoniilor și sepsisului. TTNN în lipsa altor semne de suferință respiratorie sugerează boala cardiacă cianogenă.
* Hipoventilația fără asociere cu alte semne de suferință respiratorie sugerează o problemă a SNC, ca de exemplu, hemoragia intracraniană sau asfixia perinatală. Ascultația pulmonară asimetrică poate fi cauzată de pneumotorax (care este o complicație a SDR DS), hernia congenitală diafragmatică sau efuziunea pleurală unilaterală.
* Prezența meconiului în lichidul amniotic sugerează sindromul de aspirație de meconiu, dar acesta este rar la nou-născuții prematuri – culoarea verde a lichidului amniotic la această categorie de nou-născuți este mai mult caracteristic pentru infecţie sau refluxul bilei în esofag din cauza obstrucţiei intestinale

**Momente cheie în dezvoltarea pulmonară**

Formarea pulmonară începe precoce în procesul de embriogeneză, aproximativ la ziua 25, iar creșterea continuă încă și în copilărie.

* Procesul de dezvoltare a plămânilor clasic se împarte în baza semnelor histologice în 5 stadii.
* Primele 4 stadii decurg intrauterin. Al 5 stadiu se începe după naştere şi durează 2-3 ani. Acest stadiu se poate prelungi şi în copilărie, dar cu un tempou mai lent.
* Stadiul 5 Alveolar a fost împărţit în 2 , şi apare stadiul 6 de Vascularizare.

**În procesul dezvoltării pulmonare se disting câteva faze:**

1. Embrionică

2. Pseudoglandulară

3. Canaliculară

4. Saculară

5. Alveolară

6. Vascularizare

**În procesul dezvoltării vaselor se disting câteva faze:**

1. Embrionică 3-7 săptămâni

2. Pseudoglandulară 5-16 săptămâni

3. Canaliculară 17-26 săptămâni

4. Saculară 24-36 săptămâni

5. Alveolară <2-3 ani

6. Postanal de la 3 ani

* Dacă începutul alveorizării se începe intrauterin, stadiul tardiv de

alveolizare şi vascularizare se produce după naştere.

* Alveorizarea totală este un proces de durată care continuă pe parcursul mai multor ani.
* Când procesul de formare alveolară într-o anumită parte a plămânilor se termină , el trece în faza microcirculaţiei, în timp ce în alte părţi a plămânilor procesul de formare alveolară continuă.
* Faza de vascularizare este etapa de finalizare a formării plămânului , care este necesar pentru formarea învelişului necesar pentru schimbul de gaze.

***Căile respiratorii sunt controlate de mai mulţi factori de dezvoltare:***

- Regulatori ai transcripţiei

- Factori de creştere

- Factori morfogeni

- Molecule cu mutaţii matrixe

* Mutaţia în genele care controlează aceşti factori , duc la dereglări în dezvoltarea plămânilor, ce pot duce la probleme majore sau moratalitate înaltă , insuficienţă respiratorie inclusiv şi defect genetic de surfactant.

**Concepte noi în dezvoltarea pulmonară**

**Celulele pulmonare stem şi cele precursoare**

* *Celulele stem sunt nediferenţiate şi au capacitate nelimitată de autorenovare. Divizarea asimetrică permite autorenovarea prin formarea unei celule fiice, permiţând celeilalte să fie pluripotentă.*
* *Celulele precursoare deși sunt autorenovatoare, au un rol mai restrâns.*

***În plămâni se cunosc trei tipuri de celule precursoare :***

• Celulele bazale în căile respiratorii mari și glandele submucoase, identificate prin expresia genei Trp63/p63 (proteina tumorală) și citokeratin 5, sunt capabile de autorenovare şi dau naştere celulelor ciliate şi secretorii.

• Celulele Clara în căile respiratorii mici, identificate prin expresia genei CC10/Scgb1a1 ( proteina celulei Clara 10), par a fi celule precursoare mai specializate, deoarece ele au capacitate de autorenovare sau diferențiere în celule ciliate.

• Cele mai limitate celule precursoare ale epiteliului pulmonar sunt celulele alveolare tip 2. Ele se divid rapid pentru a sigura continuitatea epitelială în alveolele lezate și apoi are loc transdiferențierea în celule alveolare tip 1.

**Tranziția epitelial-mezenchimală**

* Fibroza de cele mai multe ori apare ca rezultat a unei leziuni severe în pulmoni și este un component al displaziei bronhopulmonare (DBP).
* Noile dovezi sugerează că leziunea fibroblastelor în leziuni fibrotice nu este pur și simplu rezultatul creșterii proliferării populației fibroblaștilor, ci mai degrabă transformarea celulelor epiteliale în componente mezenchimale, acest fenomen fiind cunoscut sub numele de tranziția epitelial- mezenchimală (TEM).
* În plămâni, cel mai remarcabil factor de creştere în TEM, asociat cu fibroza pulmonară este TGF-beta, un factor de creștere esenţial pentru ramificarea normală în morfopatogeneză în dezvoltarea precoce a plămânilor.

**Componentele patofiziologice de bază a SDRDS**

Se cunosc 2 factori care modelează severitatea SDR DS, în dependență de stadiul dezvoltării pulmonare :

* **imaturtatea structurală a pulmonilor**
* **volumul suractantului**.

**Edemul pulmonar – componentul patofiziologic al SDRDS și Strategii de corijare a acestuia**

* Terapia antenatală cu corticosteroizi cu scopul ameliorării transportului Na în epiteliul pulmonar și funcției surfactantului;
* Dacă este posibil se permite să înceapă și să se desfășoare activitatea nașterii, aceasta va asigura secreția hormonilor de stres;

**Tratamentul cu surfactant postnatal pentru a reduce necesitatea de oxigen suplimentar și VAP**

* Plasarea precoce la CPAP, pentru a evita VAP și hiperinflația pulmonară;
* În cazul eșecului de la CPAP (FiO2> 40%, PEEP>7 cmH2O sau pH< 7,25) se intubează și se plasează la VAP.
* Închiderea precoce a CAP, pentru a preîntâmpina perfuzia pulmonară crescută și creșterea presiunii de filtrare în vasele pulmonare;
* Tratamentul precoce a infecției pulmonare sau generalizate pentru suprimarea infecției pulmonare și pierderile de proteine asociate infecției;
* Limitarea administrării lichidelor și soluțiilor saline, evitarea administrării rapide i/v a unui volum mare de lichid pentru a preveni hipoproteinemia și acumularea lichidului pulmonar;
* Utilizarea rațională a diureticilor, dacă măsurle enumerate nu au putut opri edemul pulmonar sau reduce severitatea lui.

**Surfactantul**

* Surfactantul reprezintă o emulsie de lipide (90%), proteine (10%), glucide şi ioni.
* Fracţia de lipide este formată din fosfolipide superficiale active, dintre care circa 70% în surfactantul uman matur o reprezintă lecitina (dipalmitoil-fosfatidilcolina – DPPC) şi circa 10% fosfatidil glicerol. În afara acestor componente, surfactantul conține în cantităţi mici plasminogen, acizi graşi nesaturaţi (AGNS) şi colesterol.

*Componentele proteice ale surfactantului*

* Componentele surfactantului fetal se schimbă pe parcursul dezvoltării plămânilor.
* În prezent sunt **cunoscute 4 proteine specifice ale surfactantului:** **PS-A, PS-B, PS-C şi PS-D,**  care se sintetizează de către pneumocitele de tip II.

*Surfactantul la prematuri*

**Proteinele surfactantului sunt exprimate de diferite valori în funcție de vârsta de gestație:**

* + **PS-A – după 32 s.g.**
  + **PS-B – după 34 s.g.**
  + **PS-C – pe parcursul dezvoltării precoce a plămânilor.**
  + **PS-D – în ultimul trimestru de gestație**

**Funcţile surfactantului**

Surfactantul acoperă suprafaţa căilor aeriene terminale şi alveolelor sub forma unei pelicule.

***Conform teoriilor moderne el este multifuncţional, având roluri variate:***

1. Factor antiatelectatic

2. Apărare imună locală

3. Prelucrarea particulelor care pătrund în căile aeriene (clearence-ul mucociliar).

Luând în consideraţie că la naştere plămânii conţin 25 milioane de alveole cu un volum de gaz de 25-30 ml/kg şi prin suprafaţa aceasta se realizează contact permanent cu aerul extern, există necesitatea în sistemul de aparare şi purificare locală efectivă.

**Patogenie SDR DS**

**Se deosebesc 2 cauze esenţiale ale deficitului de surfactant în perioada neonatală:**

Deficit primar intraalveolar de surfactant ca rezultat al imaturităţii pulmonare sau al unui defect genetic (volum mic de surfactant endogen, biosinteză imatură a secreţiei de surfactant).

Deficit secundar, prin inactivarea surfactantului, care se află iniţial în alveole în cantitate suficientă, după deteriorarea pulmonară perinatală gravă (pulmon de şoc) ca o consecinţă a asfixiei, infecţiei, şocului sau influenţei toxinelor

**Aceste 2 forme de deficit de surfactant se pot suprapune, formând un cerc vicios.**

**Manifestări clinice ale sindromului de detresă respiratorie la nou-născuții prematuri**

***Tabloul clinic al SDR DS include:***

* tahipneea,
* cianoza,
* geamătul,
* stridorul inspirator,
* bătăile aripilor nazale
* alimentația dificilă.
* ar mai putea exista retracţii intercostale, subcostale sau la nivelul spațiului suprasternal

***Severitatea SDR DS este apreciată prin scorul Silverman.***

***Radiografic*** se caracterizează prin reducerea transparenței ambiilor plămâni, cu aspect de sticlă mată și prezența bronhogramelor aerice bilateral, în timp ce plămânii complet albi ar putea fi vizualizați la pacienții cei mai gravi.

**Stadiile SDR DS la nou-născuții prematuri**

**Stadiul I.**

* Insuficienţa respiratorie se dezvoltă deja din sala de naştere.
* Severitate creşte primele 24-36 ore, se caracterizează prin creşterea nivelului de O₂.
* Geamătul expirator caracteristic apare drept consecinţă a închiderii reflexe a intrării în trahee în timpul expirului şi serveşte la constituirea volumului pulmonar rezidual funcţional adecvat (VPRF).
* Dezvoltarea tabloului clinic în SDR DS necesită introducerea surfactantului şi susţinerea respiratorie artificială în respirațiile spontane, la început sub formă de CPAP nazal.
* În IR şi în cazul schimbului gazos ineficient, se practică intubația și ventilația mecanică.

Depistarea precoce a semnelor de inflamaţie şi analiza secreţiei traheale duc la introducerea precoce a surfactantului şi începerea CPAP, evitând intubaţia.

* Această metodă a dus la scăderea considerabilă a duratei SDR DS şi a morbidității.

***Nou-născuții prematuri deja intubaţi şi ventilați pot fi extubaţi în stadiul I, iar ulterior pot fi cu succes trataţi folosind doar CPAP.***

**Stadiul II.**

* Fără terapia cu surfactant şi suport respirator are loc decompensarea pulmonară progresivă cu creşterea PaCO₂.
* Deseori, în această perioadă survine decesul drept consecinţă a hipoxiei şi hipercapniei.

În acest stadiu, mai ales la nou-născuții cu greutate foarte mică la naştere <1500 gr (<32 s.g.), se pot dezvolta complicaţiile asociate SDR DS:

- sindromul pierderii de aer alveolar (enfizem interstiţial, pneumotorax, pneumomediastin, pneumopericard) .

- HIV, leucomalacie cerebrală

* persistenţa circulaţei fetale cu şuntul dreapta-stânga
* hipertensiune pulmonară.

Nivelul de gravitate al complicaţiilor depinde de evoluţia maladiei.

**Stadiul III.**

Debutează la 4-5 zile de viaţă şi se manifestă prin îmbunătăţirea tabloului clinic în situaţii necomplicate, care poate fi apreciat după parametrii de ventilare, dar şi prin diureza mărită.

DBP incipientă se manifestă prin necesar crescut de O₂ şi continuarea O₂ terapiei şi a VAP pe o durată mai mare de o săptămână.

**Stadiul IV.**

Funcţia pulmonară poate fi îmbunătăţită în decurs de 2-3 săptămâni. În funcție de gradul de maturitate a nou-născutului, expresivitatea leziunii iatrogene pulmonare declanșată în stadiul I-III al SDR DS, precum şi nivelul de severitate determinată de complicaţiile SDR DS, acest stadiu poate continua timp de câteva luni şi poate determina prognosticul precoce al copilului.

**Pașii de conduită non-invazivă a nou-născutului prematur ≤34 s.g.**

* Utilizarea T-piece în sala de naștere Utilizarea din start concentrațiilor mici ale oxigenului 21-30%, cu titrarea ulterioară a c%O2 în dependență de răspunsul copilului
* Plasarea la CPAP precoce
* Administrarea surfactantului prin metoda LISA
* În caz de SDR sever și apariția complicațiilor – plasarea la HFOV

**Terapia respiratorie în sala de nașteri**

**Administrarea oxigenului cu resuscitatorul T-Piece**

Pentru aprovizionarea unui flux continuu de oxigen la care pacienții pot respira spontan şi pentru aplicarea PEEP poate fi utilizat CPAP nazal prin intermediul resuscitatorului cu T-piece, care constituie baza suportului neonatal modern. Resuscitarea T-piece este o metodă care permite optimizarea ventilaţiei, setând presiunea şi evitând colapsul alveolar.

*Avantajele* T-piece presupun: setarea presiunii respiratorii mai aproape de presiunea țintă prestabilită cu mai puțină variație, capacitatea de a furniza un inspir mai prelungit şi un volum Tidal mai consistent;

*Dezavantajele*  includ: o configurare tehnică mai dificilă, mai mult timp necesar pentru reglarea presiunii în timpul resuscitării, scurgeri mai mari de gaz prin mască și capacitate mai redusă de a detecta schimbări ale complianței.

Resuscitatorul T-piece este mult mai consecvent pentru livrarea presiunii înalte și inflații prelungite independente în comparaţie cu sacul Ambu. În prezent variabilele maxime ale ventilației cu resuscitatorul T-piece include rata respirației – 40 resp/min, presiunea inspiratorie de vârf 20 cm H2O şi presiune pozitivă la sfârșitul expirului 4 cm H2O.

**ADMINISTRAREA SURFACTANTULUI**

**Preparatele de surfactant pentru utilizarea clinică**

Terapia cu surfactant a revoluționat îngrijirea respiratorie neonatală. În cazul nou-născuților cu greutate foarte mică la naștere s-a demonstrat o scădere semnificativă a riscului mortalității și morbidității neonatale. Terapia de substituție cu surfactant a scăzut incidența pneumotoraxului și hemoragiei intraventriculare și a îmbunătățit supraviețuirea nou-născuților prematuri.

**Inducerea maturării pulmonare**

***Sunt descriși 2 factori clinici relevanți care cauzează maturarea*** ***precoce a pulmonului fetal:***

* Administrarea antenatală a corticosteroizilor

• Expunerea intrauterină la inflamație.

Cercetările randomizate controlate cu folosirea metaanalizelor în care administrarea prenatală a glucocorticosteroizilor la mamă se compară cu cazuri control fără administrarea glucocorticosteroizilor, au confirmat micşorarea semnificativă a:

1. Frecvenţei dezvoltării SDR DS ( RR tipic 0,66; 95% interval de încredere 0,59-0,73).

2. Frecvenţei hemoragiei intraventriculare de toate gradele(RR tipic 0,54; 95% de încredere 0,43-0,69).

3. Frecvenţei totale a complicaţiilor infecţioase în primele 48 ore (RR tipic 0,56; 95% interval de încredere 0,38-0,85).

4. Frecvenţei enterocolitelor ulceronecrotice (RR tipic 0,46; 95% interval de încredere 0,29-0,74).

5. Frecvenţei spitalizării în secţia reanimare și terapie intensivă neonatală (RR tipic 0,80; 95% interval de încredere 0,65-0,99).

6. Mortalității precoce (RR tipic 0,69; 95% interval de încredere 0,58- 0,81) .

Acest tratament simplu și ieftin nu numai maturizează plămânii, dar are și efecte pleiotropice și benefice de a crește tensiunea arterială, de a îmbunătăți postnatal metabolismul bilirubinei, de a reduce riscul de hemoragie intraventriculară și mortalitatea.

A doua asociere clinică cu SDR DS scăzut este expunerea fetală la corioamnionită. În studiile pe animale, expunerea fetală la lipopolizaharide.

**Introducerea surfactantului**

***Există diferite strategii de stabilizare în sala de naştere a nou-născutului*** ***cu risc crescut de dezvoltare a SDR DS :***

1. Intubația în sala de naştere şi introducerea profilactică a surfactantului cu continuarea VAP ;

2. Intubația în sala de naştere şi introducerea profilactică a surfactantului fără VAP ulterior (INSURE);

3. Stabilizarea precoce pe fon de ventilație nazală cu presiune pozitivă permanentă în căile respiratorii (CPAP nazal);

4. Stabilizarea precoce pe fon de CPAP nazal şi introducerea profilactică a surfactantului fără intubare.

**Indicaţii în utilizarea surfactantului.**

Aministrarea de surfactant este rațional de efectuat la nou-născuţii prematuri până la 27 de săptămâni de gestaţie, şi la nou-născuţii prematuri care nu au primit cura cu glucocorticosteroizi (maternă). Tratamentul nou-născuţilor între 27 până la 32 săptămâni de gestație care au primit cura maternă cu glucocorticosteroizi antenatali are un rezultat asemănător celor care au primit surfactant precoce şi permit ca la această grupă să se evite surplusul de tratament neonatal .

**Răspunsul la tratamentul cu surfactant**

Utilizarea surfactantului are ca rezultat creşterea volumului de aer din plămâni şi răspândirea lui uniformă în 80% din cazuri datorită îmbunătăţirii oxigenării, precum şi optimizarea mecanicii respiratorii care pe diagrama “presiune-volum” se manifestă ca o scădere a presiunii alveolare de deschidere, o mărire a volumului pulmonar pentru o anumită presiune inspiratorie şi mărirea VPFR.

În privinţa prognosticului precoce, tratamentul SDR DS cu surfactant natural scade frecvenţa dezvoltării sindromului de pierdere de aer (emfizem pulmonar interstiţial, pnemotorax, pneumomediastin) şi durata ventilaţiei mecanice.

Terapia cu surfactant contribuie, la stabilirea prognosticului tardiv, la creşterea supravieţuirii şi scăderea frecvenţei bolii pulmonare cronice.

Efectul clinic se manifestă de regulă în primele câteva minute după introducerea surfactantului ca o creştere a oxigenării, după care trebuie scăzută treptat concentraţia de oxigen în aerul inspirat (FiO2)

**SUPORTUL RESPIRATOR ÎN SECȚIA REANIMARE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ NEONATALĂ**

**1. Ventilația asistată convențional**

Ventilarea pulmonară mecanică asistată este metoda de tratament ce contribuie sau înlocuiește respirația spontană a nou-născutului cu ajutorul ventilatorului mecanic.

Este o metodă de tratament a diferitor dereglări respiratorii cu scop de a menţine oxigenarea adecvată a sângelui arterial şi a ventilării alveolare (pH şi pCO2).

Oxigenarea sângelui va depinde de 2 factori: concentraţia O2 inspirat şi MAP.

Copii cu SDR DS sever pot continua să se agraveze în ciuda ventilăriii non- invazive și există un potențial risc de administrare a unui PEEP înalt cu niveluri de oxigen inspirat foarte mare.

Semnele de agravare a detresei la un nou-născut care necesită un PEEP > 7 cm H2O şi un necesar de oxigen> 40% sau un pH <7.25 sunt acceptaţi ca triggeri declanșatori ai amplificării suportului respirator.

Unii cercetători confirmă că utilizând aceste criterii scade perioada de aflare la suport ventilator mecanic.

**Profilaxia leziunilor induse de VAP**

***Leziunile pulmonare induse de VAP, sunt determinate de mai mulți*** ***factori care pot acționa sinergic:***

* Volutrauma determinată de hiperinflația pulmonară cauzată de oxigenarea excesivă.
* Barotrauma, sau surplusul de presiune, poate afecta epiteliul căilor respiratorii şi distruge alveolele.
* Atelectotrauma este afectarea pulmonară condiționată de mobilizarea și apoi demobilizarea alveolară.
* Biotrauma este un termen comun, ce cuprinde efectele infecției și procesului inflamator (și stresul oxidativ) în dezvoltarea pulmonară.
* Reotrauma se atribuie afecţiunilor determinate de un flux neadecvat în căile respiratorii.
* ***Concepția hipercapneii permisive, ce permite creșterea CO2 în fluxul arterial***

Este justificată folosirea hipercapniei permisive în calitate de strategie de apărare a plămânilor.

Se consideră că ea poate reduce volutrauma, reduce timpul folosirii VAP, ventilării alveolare, frecvenței complicațiilor determinate de hipocapnie și creșterea eliberării oxigenului din hemoglobină la nivel tisular.

Scopul ventilării nu trebuie să fie nivelul ridicat a pCO2.

Trebuie de ținut minte că hipercapnia permisibilă este un rău necesar, ce permite, ipotetic, de a evita fibroproliferarea țesutului pulmonar şi apariția sindromului scurgerii de aer.

În prezența hipoxiei ce afectează circulația cerebrală a nou-născutului prematur ce a suferit asfixie sau traumă obstetricală, trebuie totuși de obținut un nivel normal de pCO2.

**Ventilarea cu frecvență înaltă a nou-născuților** **prematuri (HFV)**

SDR DS sever evoluează în displazia bronhopulmonară ce impune spitalizarea îndelungată a nou-născutului în secția de reanimare și terapie intensivă neonatală.

Ventilarea cu frecvență înaltă (HFOV, High Frequency Ventilation) reprezintă o metodă eficientă datorită posibilităților de a asigura un schimb de gaze mai bun cu ajutorul amplitudinei joase.

**Tipuri de HFV**

• HFJV ( High Frequency Jet Ventilation) – Ventilație cu frecvență înaltă în jet

• HFOV (High Frequency Oscillatory Ventilation) – Ventilație cu frecvență înaltă prin oscilare

• HFFI (High Frequency Flow Interrupter) – Ventilație cu frecvență înaltă cu flux întrerupt

**Indicaţii contemporane pentru HFOV**

Nu există criterii obiective pentru inițierea precoce a HFOV, dar majoritatea clinicienilor se orientează după necesitatea tensiunii inspiratorii mai mult de 25 cm H2O sau FiO2 mai mare de 0,4-0,6. HFOV poate fi folosit în calitate de terapie precoce la nou-născuții cu afectarea pulmonară severă, cum ar fi sindromul de aspirație de meconiu.

HFOV poate avea un rol pozitiv în tratamentul pacienților cu hipoplazie pulmonară cum se urmărește în hernie diafragmală sau consecințele oligoamnionului.

HFOV este un regim de elecție de ventilare când se urmărește tensiune înaltă pe diafragm ca urmare a măririi abdomenului și în același timp dereglarea ventilației cu reținerea CO2 și cu dereglarea hemodinamicii.

**Pulsoximetria**

* La baza pulsoximetriei stau principiile oximetriei şi pletismografiei.
* Ea este prevazută pentru aprecierea neinvazivă a concentrației oxigenul în sângele arterial.
* Pulsoximetrul măsoară saturația funcțională, care se determină ca procentul oxihemoglobinei din conţinutul total al hemoglobinei în sânge (suma totală a hemoglobinei oxigenate și libere).
* Pulsoximetrul apreciază SaO2 cu exactitate de 95% ±4%.
* Pulsoximetria apreciază saturația hemoglobinei care se leagă cu pO2 după curba de disociere a oxihemoglobinei.

***La neajunsurile metodei se referă:*** măsurarea neexactă în formele patologice a hemoglobinei, ictere, anemii, scăderea perfuziei tisulare, insuficiența cardiacă şi şoc, la fel şi folosirea albastrului de metilen.

***Limitările principale ale pulsoximetriei sunt:*** imposibilitatea folosirii în hipotensiunea severă sau edeme exprimate, risc de hiperoxie în saturații 90-100%.

***Priorități*** – reacția rapidă la schimbarea indicatorilor, lipsa reținerii de măsurare și lipsa necesității de calibare.

**Strategii noi de ventilație în SDR DS**

Pentru scăderea leziunilor epiteliului căilor respiratorii şi alveolelor în tratamentul SDR şi pentru a preântâmpina dezvoltarea bolii pulmonare cronice, au fost elaborate strategii de ventilație mecanică pe termen lung în secţia de Reanimare și Terapie Intensivă Neonatală:

1.Dacă există posibilitatea, se evită intubația şi se utilizează suport ventilator de tip CPAP nazal şi ventilația nazală cu presiune pozitivă modificabilă în inspir şi expir.

2. Folosirea ventilației trigger pentru sincronizarea respiraţiei spontane la nou-născuţii ventilați mecanic.

3. Minimalizarea/optimizarea volumului respirator cu ajutorul ventilaţiei cu volum țintit (volume targeted ventilation) sau ventilație cu frecvenţă inaltă (HFOV).

4. Metoda cu ventilație lichidiană în prezent nu este indicată

Ventilația trigerată de pacient şi ventilația dirijată sincronizată intermitentă (SIMV, synchronized intermittent mandatory ventilation) au prioritate faţă de ventilația uzuală in cazul VAP de scurtă durată. Însă nici ventilația sincronizată, nici cea triggerată nu duc la scăderea frecvenţei bolii pulmonare cronice .

**Suportul respirator non-invaziv – nivel de evidență**

**Recomandări practice**

CPAP trebuie să fie efectuat la toți copii cu risc de SDR DS, copiilor <30 s.g care nu au nevoie de intubare pentru a fi stabilizați (stabilizați anterior cu T-piece/ Neopuff) (A1)

Sistemul nCPAP trebuie să fie cu 2 canule binazale sau mască și trebuie aplicată o presiune de start de 5- 6 cmH2O. (A2)

Presiunea la CPAP trebuie să fie individualizată pentru fiecare copil, în dependență de statutul clinic, oxigenare și perfuzie. (D2)

Managementul optim pentru copii cu SDR DS trebuie să fie plasare la CPAP cu administrarea precoce de surfactant. (A1)

Pentru excluderea de la VM, ca o alternativă a CPAP, pot fi folosite canulele nazale cu flux-înalt.

**Mecanismul de acţiune al CPAP**

* CPAP este o tehnică de suport respirator care generează presiune continuă de destindere a plămânilor şi este utilizat la nou-născuții care respiră spontan.
* De obicei presiunea de 4-8 cm H2O este folosită pentru destinderea căilor respiratorii şi alveolelor.
* CPAP îmbunătăţeşte oxigenarea fără creşterea presiunii bioxidului de carbon arterial periferic prin stabilizare şi recrutare alveolară.

***Acțiunea nCPAP are loc prin unul sau mai multe dintre următoarele*** ***mecanisme:***

(1) scade episoadele de apnee la nou-născuţi ( în special episoadele obstructive) prin asigurarea permeabilității căilor aeriene superioare sau stimularea pătrunderii maxime a fluxului de aer în nas sau căile respiratorii superioare

(2) creșterea capacității reziduale funcționale (FRC) prin recrutarea alveolară în urma distensiei continue cu presiune pozitivă a căilor respiratorii și scăderea rezistenței pulmonare vasculare, ceea ce determină îmbunătățirea oxigenării

(3) îmbunătățirea mişcărilor abdominale și toracice la nou-născuți

**LISA (Less Invasive Surfactant Administration)**

– **O nouă tendință în managementul suportului respirator al nou-născuților prematuri ce constă în** administrarea surfactantului endotraheal la nou-născuții prematuri cu respirații spontane, prin plasarea unei sonde gastrice sau unui cateter arterial printre corzile vocale cu scopul de a reduce rata intubației, durata staționării și rata mortalității.

**Avantajele metodei sunt:**

* prevenirea direct sau indirect a potențialelor complicații poliorganice asociate,
* morbiditatea pe termen lung,
* crește eficiența lucrului în secție,
* îmbunătățește măsurile de îngrijire și starea de bine a pacientului.

**Administrarea non-invazivă a surfactantului**

Din experiența țărilor care au implementat această metodă (**LISA**) s-au stabilit pașii de efectuare

* Stabilizarea nou-născutului și plasarea pe CPAP nazal cu ajustarea parametrilor de concentrație a oxigenului.
* Administrarea de **cofeină 20%**, 20 mg/kg.
* Nou-născutul se plasează în decubit lateral, continuă terapia cu oxigen.
* La 30 de minute după naștere se introduce o **sondă de alimentare** (Ch04) în trahee, sub ghidarea laringoscopiei directe.
* Surfactantul se introduce timp de 2-5 minute, cu respirațiile spontane ale copilului. Nu există studii bine documentate care să demonstreze doza optimă (100 sau 200 mg/kg) sigură și cu efect maxim.

**Recomandări ale medicinei bazate pe dovezi ştiințifice**

* Nou-născuții cu SDR DS trebuie să primesacă surfactant natural (A1);
* Trebuie să existe protocol de administrare a surfactantului (A1);
* La copiii cu SDR DS, surfactantul trebuie administrat precoce. Protocoalele internaționale sugerează administrarea surfactantuui la copiii ≤26 s.g cu FiO2 ≥30% și la copiii >26 s.g cu FiO2> 40% (B2);
* Pentru terapia de urgență este mai bine de administrat Poractant alfa 200mg/kg, decît poractant alfa 100mg/kg sau beractant (A1);
* Pentru copiii care au eșec la CPAP, trebuie considerată metoda INSURE
* Ca o alternativă pentru INSURE poate fi metoda LISA (B2);

**Momente cheie**

* O naștere la vârstă gestațională mică și extrem de mică este asociată adesea cu o serie de comorbidități materne și fetale.
* Doar un sistem de regionalizare bine stabilit poate contribui favorabil la protecția mamă-copil.
* O abordare modernă în tactica resuscitării unui nou-născut prematur presupune utilizarea metodelor non-invazive.
* Studiul efectuat de RTI NN IM şi C au arătat că :

Nou-născuții resuscitați prin VPP cu resuscitatorul cu piesă în T, de la nivelul terțiar au avut un scor Apgar mai bun la 1 și 5 minute, ceea ce demonstrează superioritatea acestei metode, prin faptul că se poate adapta atât fracția oxigenului administrat, cât şi PEEP şi PIP.

Resuscitarea neonatală cu VPP prin intermediul resuscitatorului cu piesă în T, urmată de terapie LISA reduce vădit rata intubației, durata staționării și rata mortalității, astfel prevenind direct sau indirect potențialele complicații multiorganice asociate, morbiditatea pe termen lung în special la prematuri, crește eficiența lucrului în secție, îmbunătățește măsurile de îngrijire și starea de bine a pacientului.

* Metoda LISA permite excluderea sedativilor şi analgezicilor în momentul administrării de surfactant. Acest grup de preparate adesea duc la scăderea tensiunei arterile, dereglarea respirației şi afectarea fluxului cerebral.

*Ca rezultat durata tratamentului va fi mai mică și fără consecințe la distanță.*

* Nou născuții prematuri și extrem de prematuri sunt expuși la concentrații scăzute de oxigen, pentru diferite perioade de timp, acesta având acțiune pozitivă în vederea reducerii colapsului alveolar și DBP.
* Administrarea excesivă nejustificată a oxigenului poate cauza leziuni organice de tip ROP, EUN la nou-născutul prematur.
* Monitorizarea necesarului în oxigen (FiO2) și a presiunii cu care acesta este administrat, cu evitarea supradozării O2, au un rol substanțial în îngrijirea prematurului incapabil de respiraţii spontane, cu un risc minim de efecte adverse.
* Pentru a minimiza riscurile și complicațiile, se recomandă să se întrerupă ventilația mecanică de îndată ce nou-născutul este capabil să mențină o respirație spontană și să atingă un schimb de gaze adecvat cu un efort respirator minim.

**TEMA 3: HIPER-HIPOGLICEMIA.DEREGLARI ALE BALANTEI ACIDO-BAZICE. ACIDOZA LA NOU-NASCUTI.**

**Definiție**

Nu există un consens în definiţia **hiperglicemiei** la nou-născut. Două niveluri consecutive ≥7-10mmol/l pot fi considerate semne semnificative.

**Fiziopatologie**

* De obicei tranzitorie și secundară altor tulburări
* Glicozuria conducînd la diureză osmotică poate rezulta din hiperglicemie, dar pragul renal este scăzut(în special la prematur) și poate apărea chiar și în prezența normoglicemiei
* Hiperglicemia la nou-născuți nu cauzează cetoză sau acidoză
* Glicemiile ≥ 20mmol/l se pot asocia cu efecte neurologice advers

**Etiologie**

* Administrarea excesivă de glucoză
* Durere/stress (creșterea catecolaminelor – efect antiinsulinic)
* Infecție
* Medicamente(ex.steroizi, adrenalină)
* Rezistență relativă la insulină/scăderea secreției de insulină-fenomen tranzitoriu observat cu greutate extrem de mică la naștere
* Diabet zaharat neonatal(foarte rar, frecvent tranzitor la nou-născuții cu greutate mică pentru vîrsta de gestație).

**Managementul în hiperglicemia neonatală**

**Principii generale**

* Confirmați rezultatul obținut prin metodele rapide cu teste de laborator
* Investigați după caz pentru oricare dintre cauzele enumerate la etiologie(ex.sepsis)
* Evitați supra-tratarea și cauzarea hipoglicemiei: hipoglicemia este mai periculoasă decît hiperglicemia
* Evitați nivelurile glicemice ≥20mmol/l
* Perfuzia de insulină de 0,05-1,0 U/kg/h poate fi necesară. Trebuie aplicată o administrare în 4-5 trepte. Doza de început recomandată(necesită ajustare în funcție de răspuns):
* ≤10 mmol/l fără insulină
* 10-12 mmol/l: 0,05 U/kg/h
* 12-16 mmol/l: 0,1 U/kg/h
* 16-20 mmol/l: 0,15 U/kg/h
* ≥20 mmol/l: 0,2 U/kg/h
* Verificați glicemia în interval de 1 oră de la inițierea perfuziei de insulină și 1 oră după orice modificare a ratei
* Introducerea alimentației enterale poate grăbi controlul glicemiei prin inducerea de hormoni intestinali.

**HIPOGLICEMIA**

**Definiţii**

* **Hipoglicemia** estenivelulglucozeiîn sînge mai mic de 2,6 mmol/l. Rata normală de utilizare a glucozei la nou-născutul sanatos la termen este de 3-5 mg/kg/min, la nou-născutul prematur 4-6mg/kg/min
* **Hipoglicemia severă** este o glicemie mai mică de 1,5 mmol/l *sau* o glicemie mai mică de 2,6 mmol/ l, în pofida unei perfuziei de glucoză cu ritm mai mare de 10 mg/kg/min.
* **Hipoglicemia persistentă** sau **recurentă** este controversată. Aceste două opţiuni pentru practică includ: oricare trei glicemii <2,6 mmol/l sau hipoglicemia (glucoza <2,6 mmol/l) care persistă după 72 de ore de viaţă.
* Nou-născuții la termen sănătoși prezintă în mod uzual valori glicemice ≤2,6 mmol/l, în mod particular în primele 24 de ore(mai comun la cei alimentați natural), fără să fie cu risc pentru sechele pe termen lung, deoarece ei pot utiliza surse energetice alternative(ex.corpi cetonici, lactatul). De aceea analiza glicemiei nu trebuie efectuată de rutină la nou-născutul la termen, sănătos.
* Valorile mici ale glicemiei obținute prin testări rapide la patul bolnavului necesită confirmare prin metode de laborator(dar tratamentul nu trebuie întîrziat la valori glicemice ≤1,5 mmol/l)
* Riscul de complicații la nou-născut din mama diabetică este legat de gradul de control al glicemiei materne. Riscurile, prin urmare depind de perioada cînd controlul glicemic este slab – controlul slab la începutul sarcinii este legat de riscul de malformații congenitale, în timp ce mai tîrziu în sarcină duce la hipoglicemie neonatală.

**Partea generală**

**Nou născutii cu risc la hipoglicemie relevantă clinic. Cauze de hipoglicemie neonatală**

* **Cerere crescută**

1. Nou-născuţii prematuri (TG <35 sg)
2. Sugarii cu RDIU morfologic. Acest grup include nou-născuţii cu greutatea la naştere între percentila 10-25 şi, eventual, până la percentila 50, cu caracteristici de subnutriţie fetală, cum ar fi trei sau mai multe pliuri ale pielii în regiunea fesieră, deficienţă de tesut celuloadipos, şi perimetrul cranian (Pc) mai mare cu 3cm faţă de perimetrul toracic (Pt).
3. Copil mare pentru vârsta gestaţională: copiii cu greutatea la nastere mai mare de percentila 90\*
4. Copiii care se află la alimentaţie parenterală totală.
5. Hipotermia
6. Infecția
7. Hipoxia-ischemia
8. Policitemia

* **Hiperinsulinism**

1. Nou-născut din mama diabetică
2. Boala hemolitică neonatală
3. Hiperinsulunism tranzitor neonatal
4. Sindrom hiperinsulinism hiperammoniemie
5. Adenom de celule insulare

* **Endocrinopatii**

1. Pituitare(ex.deficiența hormonului de creștere)
2. Adrenale(ex. hiperplazia adrenala congenitală)

* **Tulburări ale metabolismului carbohidraților**

1. Boala de stocare a glicogenului
2. Galactozemia

* **Insuficiență hepatică**
* **Defecte de oxidare a grăsimilor**
* La grupul de nou-născuţi cu risc de a dezvolta o hipoglicemie în primele ore de viata, se indică evaluarea glicemiei la naştere prin recoltarea de sânge din cordonul ombilical.
* La nou-nascutul în caz de suspiciune a hipoglicemiei sau la nou-nascutul care prezintă careva semne clinice ale hipoglicemiei, se determină glicemia cu ajutorul glucometrului.
* La nou-născutul din mama diabetică verificați examinările ultrasonografice antenatale și căutați semnele de macrosomie, anomalii congenitale, semne ale detresei respiratorii, suflu cardiac.

**Recoltarea probelor pentru aprecierea glicemiei**

* Utilizati pentru măsurarea glicemiei glucometre cu stickuri/stripuri care au ca principiu de dozare reacţia are glucozoxidază şi sensor electrochimic.
* Respectati indicaţiile producătorului în ceea ce priveşte calibrarea dispozitivului pentru determinarea glicemiei şi să verificarea termenul de valabilitate al stripurilor.
* Probele de laborator trebuie recoltate în același timp cînd hipoglicemia este confirmată de metodele rapide
* Investigația cheie constă în prezența sau absența corpilor cetonici – trebuie verificat în același timp cu depistarea episodului hipoglicemic prin metodă rapidă sau test urinar
* Corpi cetonici urinari absenți sau scăzuți = hipoglicemia hipocetotică(cauzata de hiperinsulinism, defecte ale oxidării lipidelor sau insuficienţa hepatică).

**Calculați consumul de glucoză**

Consumul de glucoză(mg/kg/min) = (mL/h x %glucoza)/[6 x greutatea(kg)]

Asigurați-vă că acest consum este adecvat:

La termen: 3-5mg/kg/min

La prematur: 4-6mg/kg/min

Luați în considerație dacă ≥ 10mg/kg/min

**Teste sanguine**

* Glucoza
* Electroliți
* Enzime hepatice
* Insulina+peptidul C
* Cortizol
* Acizi grași liberi
* Hormon de creștere
* Lactat

**Teste urinare**

* Corpi cetonici
* Acizi organic

**Descrierea metodelor, tehnicilor şi procedurilor**

**Screeningul hipoglicemiei**

* nou-nascutii care prezinta unul sau mai multi factori de risc
* nou-nascut cu stare clinica alterată
* nou-nascut care prezinta semne si simptoame inexplicabile anormale, care se pot datora hipoglicemiei

**Nou-născuţii cu hipoglicemie pot manifesta oricare dintre următoarele semne clinice:**

* tremor / nelinişte
* paliditatea tegumentelor
* alimentaţie dificilă / intoleranţă alimentară
* iritabilitate
* hipotermie sau instabilitate termică
* plăns iritativ strident
* diaforeză (transpiraţie) tahicardie
* apnee cu episoade de cianoză
* hipotonie musculară
* modificări ale nivelului de cunoştinţă
* convulsii
* moarte subită

**Conduita preventiva**

**Principii generale:**

* prevenirea apariţiei hipoglicemiei neonatale
* depistarea nou-născuţilor cu risc de a dezvolta hipoglicemie
* tratarea nou-născuţilor diagnosticaţi cu hipoglicemie
* elucidarea etiologiei hipoglicemiei

depistarea tipului hipoglicemiei: severă, persistentă sau recurentă.

**Prevenirea apariţiei hipoglicemiei neonatale**

**Iniţiaţi cît mai precoce contactul piele-la-piele** pentru a preveni hipotermia *(dacă starea copilului sau termenul de gestaţie permit efectuarea procedeului).* Hipotermia duce la epuizarea rapidă a rezervelor energetice şi apariţia consecutivă a hipoglicemiei. Dacă este necesar asistenta medicală plasează copilul în incubator.

Se recomandă ca ***medicul şi asistenta medicală*** sa încurajeze iniţierea precoce a alimentaţiei enterale, în primele 30-60 minute de viaţă, prin:

* iniţierea alimentaţiei la sân
* administrarea laptelui matern stors cu seringa, linguriţa, căniţa sau prin gavaj, dacă n-n nu poate fi pus la sân (în special, în cazul nou-născutului cu termenul de gestaţie mai mic de 35 săptămâni)
* administrarea de formulă de lapte (amestec adaptat) dacă există contraindicaţii de alăptare (din partea mamei – infectia HIV SIDA)
* în cazul în care copilul este alimentat, continuaţi alimentarea fiecare oră sau mai frecvent dacă copilul cere
* începeţi terapia i/v cu sol. glucoză 10%, în cazul, în care alimentaţia enterală nu este posibilă

**Conduita specifica**

**Medicul priveste cu atenţie sporită orice valoare a glicemiei la nou-nascut**

**-** se încurajeaza iniţierea precoce a alimentaţiei enterale, în primele 30-60 minute de viata, prin:

* punerea nou-nascutului la sân

administrarea laptelui matern cu seringa, linguriţa, cănita sau prin gavaj, dacă nou-născutul nu poate fi pus la sân administrarea de formulă (amestec adaptata) (dacă există contraindicaţii de alăptare din partea mamei).

**Nou-nascut asimptomatic cu glicemia între 20-40 mg/dl şi la nou-născutul SGA sanatos asimptomatic -** hipoglicemia poate fi prevenită prin suplimentarea (fortifierea) alimentaţiei enterale

**Nou - născutul cu hipoglicemie, care necesita terapie intravenoasă -** trebuie să fie internat şi monitorizat în unitatea de terapie intensivă neonatală, deoarece monitorizarea şi supravegherea nou-născuţilor sunt elementele de bază în îngrijirea neonatală.

**Nou-nascutul cu stare generala buna, fara semne clinice şi a prezentat o singură glicemie scăzută -** se recomandă ca monitorizarea glicemiei să fie efectuat cel putin la interval de 6 ore pâna când vom obţine valori normale ale glicemiei pentru o periodă mai mare de 24 de ore.

**Glicemia între 30-45 mg/dl (1,7-2,6 mmol/l)** Nou-nascutul trebuie:

- supravegheat clinic continuu nou-născutul

- de iniţiat imediat alimentaţia nou-născutului

- de adaugat o masă suplimentară, cu lapte de mamă sau formulă de lapte

- de verificat nivelul glicemiei dupa 30 de minute.

Dacă glicemia nu creşte dupa o priză de alimentare ***medicul*** trebuie sa initieze terapia i/v cu soluţie de glucoză 10% din calculul 60 ml/kg/zi (4 mg/kg/min)

**Hipoglicemiei persistent scazute sub 36 mg/dl (2,0 mmol/l) chiar daca nou-născutul are stare generală bună şi nu prezintă semne clinice - *Medicul*** trebuie să prescrie terapie intravenoasa

**Glicemia între 18-29 mg/dl (1,0-1,5 mmol/l)**

* iniţiem terapia i/v din calculul 60 ml/kg/zi sol. glucoza 10%
* daca accesul i/v nu este posibil rapid, se ia în considerare administrarea glucagonului intramuscular (i/m), 200 mcg/kg
* se verifică glicemia dupa 30 de minute şi ulterior pâna ce se atinge o glicemie 50 mg/dl (2,6 mmol/l)

se ajustează terapia i/v pâna ce se atinge o glicemie - 50 mg/dl (2,6 mmol/l).

**Glicemia sub 18 mg/dl (sub 1,0 mmol/l) sau nedetectabilă**

* De iniţiat terapia i/v de urgenţă 60-80 ml/kg/zi sol. glucoza 10% fără să mai aşteptaţi confirmarea de laborator
* de administrat un bolus i/v 2-4 ml/kg sol. glucoza 10%, dacă accesul venos nu este posibil rapid se administrează glucagon i/m 200 mcg/kg
* se verifică glicemia după 30 de minute şi ulterior pâna ce se atinge o glicemie 50 mg/dl (2,6 mmol/l)

se ajustează terapia i/v pâna se atinge o glicemie 50 mg/dl (2,6 mmol/l).

**Nou-n**a**scutul cu stare generală** **modificat**ă**, cu sau fără** **semne clinice de hipoglicemie**

* de initiat terapia i/v 60-80 ml/kg/zi sol. glucoză 10%
* de verificat glicemia după 30 de minute

de ajustat terapia i/v până se atinge o glicemie - 50 mg/dl (2,6 mmol/l).

**Glicemie < 50 mg/dl (2,6 mmol/l)** **la un copil bolnav care nu poate fi alimentat enteral**

* începeţi perfuzia cu glucoza de 10% cu ritm 80 ml/kg/zi
* administraţi în bolus i/v 2 ml/kg glucoza de 10% timp de citeva minute
* screeningul glicemiei fiecare 15-30 min după bolus

documentaţi raspunsul la tratament – dispar semnele clinice odată ce n-n devine normoglicemic?

**Daca glicemia continua să fie < 50 mg/dl (2,6 mmol/l)**

Repetati bolusul i/v 2 ml/kg glucoza de 10%

Alte optiuni:

* mariti rata perfuziei la 100 ml/kg/zi
* mariti concentratia glucozei la 12,5% - 15%

**!!!!!** Nu administrati în vena periferică o soluţie cu concentraţia mai mare de 12,5% (numai în vena centrală).

**Hipoglicemiei rezistenta**

1. Glucagon: 100 µg /kg bolus i/v sau i/m.

* creșterea glicemiei durează aproximativ 2 ore - monitor pentru hipoglicemie de rebound
* doza maximă: 1mg
* perfuzie intravenoasă 10-20 micrograme/kg/oră
* creșterea glicemiei are loc în decurs de o oră de la începerea administrării perfuziei - rata se ajustează în funcție de răspuns
* rata maximă: 50 micrograme/kg/oră

1. hydrocortizon 1-2 mg/kg/doză i/v sau PO, se adaugă numai după o terapie de infuzie ineficientă pe parcurs de 24-48 ore, pentru o perioadă scurtă de timp 1-2 zile, apoi se reduce treptat doza, sub monitoringul glicemiei
2. diazoxid numai după consultului endocrinologului pediatru,

* inițial 5 mg/kg/doză de 2 ori pe zi i/v sau PO
* doza de întreținere: 1,5-3 mg/kg/doză de 2-3 ori pe zi
* doza maximă 7 mg/kg/doză de 3 ori pe zi
* evitați administrarea i/v – poate provoca ncroză tisulară
* monitoringul sodiului în singe și diurezei
* administrați impreuna cu Hydrochlorothiazide 1-2 mh/kg/doză PO

4.Octreotid 2-5 µg/kg/doză fiecare 6-8 ore s/c, ajustați doza în funcție de răspuns

* poate provoca enterocolită ulceronecrotică

Diazoxid şi glucagon nu se administrează la n-n SGA

**Nou născutul din mama diabetică**

* Încurajați alimentația la sîn și începeți alimentația cît mai curînd după naștere(în primele 30minute)
* Continuați alimentația la intervale frecvente(la 2-3ore) pînă cînd monitorizarea glicemiei poate fi oprita
* Verificați glicemia înainte de a 2-a, a 3-a și a 4-a alimentație, și pină cînd obțineți două măsurători consecutive satisfăcătoare(≥2.6mmol/l)
* Observați copilul pentru semne de policitemie și icter. Testele sanguine(bilirubina serică, hemoleucograma, calciu și magneziu) trebuie efectuate în prezența oricărui semn clinic.
* Echocardiograma dacă sunt prezente suflu sistolic sau orice semn de patologie cardiacă

Nou-nascutul fără semne clinice de hipoglicemie, cu stare generală bună, cu prezenţa factorilor de risc - Seefectuaza monitoringului glicemiei la 1, 2, 4 ore de viaţă, apoi la interval de 4-6 ore pînă se decide de a întrerupe monitorizarea.

Nou-nascutul cu starea generală modificată, cu/fără semne clinice de hipoglicemie - Se efectueaza verificarea glicemiei chiar dacă sunt sau nu prezente semne clinice de hipoglicemie la interval de cel putin 6 ore.

**Verificati glicemia**

* Peste 30 de minute după iniţierea tratamentului i/v
* Peste 30 de minute după orice modificare a ratei de perfuzie sau al concentraţiei de glucoză administrată în caz de intervenţie farmacologică

**Diminuarea terapiei i/v**

Odată ce glicemia a fost stabilă timp de 12 ore diminuati terapia de infuzie.

Nu scădeţi brusc perfuzia i/v de glucoză.

Reduceţi treptat rata terapiei i/v odată cu creşterea volumului alimentaţiei enterale

**Întreruperea monitorizării glicemiei**

* nou-născuţii cu stare generală bună, care tolearează alimentaţia enterală în volum deplin
* nou-născuţii care nu au necesitat administrarea i/v de lucoză şi la care glicemia a fost peste 50 mg/dl (2,6 mmol/l) mai mult de 24 de ore.

**Supravegerea dupa externare**

Hipoglicemie severa este asociata cu risc aditional de dezvoltare a encefalopatiei neonatale cu leziuni ale tracturilor corticospinali si cu formarea de sechele motorii si cognitive.

Supravegheare in Centrul de Folow-up si al neuropediatrului AMF.

**DEREGLARI ALE BALANTEI ACIDO-BAZICE. ACIDOZA LA NOU-NASCUTI**

**Acidoză metabolică** - dereglarea echilibrul acido-bazic manifestată prin

surplus absolut sau relativ de acizi, substanţe, care cedează ionii de hidrogen în raport cu bazele care le leagă şi scăderea bicarbonaţilor (HCO3)

**Criteriile:**

* Ph-ul scăzut se asociază cu exces de baze scăzut
* Investigații suplimentare și tratamentul acidozei metabolice pot fi luate în calcul dacă: pH < 7,25 cu un exces de baze ≤ -7 la -10

Acidoza metabolică este o constatare frecventă la nou născutul(mai frecvent premature) bolnav și este adesea asociată cu sepsisul și perfuzia tisulară slabă. Erorile înnăscute pot fi luate în considerare în cazul unei acidoze metabolice severe sau persistente.

**Etiologie**

Gaura anionică( intervalul anionic) poate ajuta în a distinge cauzele acidozei metabolice.

Următoare ecuație arată cum se calculează gaura anionică:

Gaura anionică = (Na++ K+) +(HCO3- +Cl-)

* Acidoza metabolică cu gaura anionică crescută(≥16-20mmol/l) se datorează unei acumulări de acizi, frecvent a lactatului, dar și a altor acizi organici. Cauze: -*hipoperfuzia tisulară:* nou-născutul poate fi instabil hemodynamic, cu tensiune arterial și perfuzie periferică diminuată, și/sau să fi suferit injurie hypoxic ischemică.

-*erori înnăscute de metabolism*: lactat majorat și/sau cetoza de regulă prezente

* Acidoza metabolică cu gaură anionică normal (≤16-20mmol/l) reprezintă o pierdere de tampon(de obicei bicarbonatului) sau poate să apară cu hipercloremie. Cauze: - *acidoza renală tubulară*/prag renal de bicarbonate scăzut(comun la prematuri)

-*iatrogenic* din cauza administrării de clor în exces de obicei din NaCl administrat pentru hipovolemie sau din alimentația parenterală totală) – *prin pierderi gastrointestinale*(scaune diareice, apoase)

**Clasificarea**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| * Acidoză metabolică compensată | * precoce | * acută |
| * Acidoză metabolică decompensată | * tardivă | * cronică |

**Factorii de risc**

* Sepsisul
* Detresa respiratorie
* Hipovolemia, hipotensiunea, anemia
* Hipotermia severă
* Erorile înnăscute de metabolism
* Pierderile renale a bicarbonaţilor
* Hipoglicemia severă
* Şocul
* Debitul cardiac scăzut cu perfuzia periferică săracă
* Viciile cardiac

**Examenul fizic**

* Detresă respiratorie (hipertensiune pulmonară, bronhospasm, tahipnee, respiraţie periodică, apnee)
* Viciu cardiac(coarctaţia aortei, hipoplazia inimii stîngi)
* Perfuzie periferică săracă
* Hiperexitare→inhibare a SNC (comă, edem cerebral)
* Hipertensiune→hipotensiune
* Aritmii, tahicardie
* Cianoză periorală sau centrală
* Paliditate (anemie)
* Mirosuri specifice (erori înnăscute de metabolism)
* Vomă, balonae a abdomenului, diaree
* Oligurie, anurie

**Investigaţiile paraclinice**

* EAB (pH < 7,35; HCO3 < 19 mmol/L)
* Analiza generală de sînge (anemie, leucocitoză cu devierea formulei spre stînga - suspecţie la sepsis)
* Ionograma (hipercaliemie, hipomagniemie, hipocalcemie)
* Acidul lactic, ureia, creatinina
* Hemocultura
* Doppler cardiac – pentru a determina debitul cardiac şi viciile cardiace
* Ex. radiologic în ansamblu (determinarea focarului infecţios şi EUN)

Screeningul metabolic: urina şi sîngele la spectrul de aminoacizi - în caz de acidoză persistent

**Tratamentul**

**Identificaţi şi trataţi cauzele**

* Corecţia hipoxiei prin ventilare artificială şi perfuzie adecvată
* Hipotensiunea şi şocul se tratează cu volum expander şi medicaţie presoare, corecţia anemiei (vezi protocolul Şocul)
* Insuficienţa cardiacă se tratează prin tratamentul etiopatogen
* Erorile congenitale de metabolism necesită investigaţii speciale şi tratament pentru a contracara efectul acizilor acumulaţi în circulaţia sanguină
* Terapia antibacterială a procesului infecţios
* Corecţia dereglărilor electrolitice

***Corecţia cu NaHCO3 de 4,2 %:***

* Formula de calcul a sol. NaHCO3 de 4,2% (ml) = **(BE - 5) x m(kg) x 0,3**.
* Durata de administrare 30 - 60 minute (în perfuzie)
* Evitaţi administrarea bicarbonatului mai repede de 5 minute
* Doza medie de NaHCO3 1-2 mmol/kg
* 1 ml de sol. NaHCO3 4,2% conţine 0,5 mmol de HCO3-
* Doza 2 mmol/kg de NaHCO3 măreşte pH cu 0,1 unităţi

Administrarea orală de NaHCO3 4,2% în caz de acidoza metabolică tardivă – 2 mmol/kg de 6 ori.

**TEMA 4 : ANEMIILE. ANEMIA HEMORAGICĂ . ANEMIA HEMOLITICĂ.**

**Definiția**

Anemia este o afecțiune în care hemoglobina (Hb) si hematocritului >2 abateri standard sub medie pentru vârsta.

Ambele cifre se schimbă rapid cu maturizarea nou-născut, prin urmare, limitele inferioare ale normelor se schimbă.

**- precoce: primele 1-2 zile: Hb < 14 g% si Ht < 40%; - intre 3-7 zile: Hb < 12,5% si Ht < 36%.**

**Determinarea Hb in utero .Apariția anemiei poate fi indusă de anemia la mamă.**

Scădere "fiziologică" a hemoglobinei. Se notează la vârsta de 6-12 săptămâni pentru nou-născutul la termen şi la aproximativ 4-10 săptămâni pentru prematur.

Eliberarea de eritropoietină şi producţia medulară "nu pot ţine pasul" cu rapiditatea creşterii generale.Se asociaza şi efectele tranziţiei de la sinteza hemoglobinei F (Hb F) la sinteza Hb A.Deficienţa în fier nu poate fi luată în discuţie decât la prematuri.

**Nivelul HB la nastere**

Direct proportională cu gradul transfuziei placentare:

* din placentă către nou-născut - 25% in primele 15 secunde, 50% in primul minut de viata.
* Vasele placentare conțin aproximativ 75-125 ml singe.
* Media masei eritrocitare este cu 25% mai mica in cazul pensarii cordonului ombelical imediat dupa naștere.

**Clasificarea anemiilor**

- Hemoragică: - antenatală

- intranatală

- neonatală

- Hemolitică

- Hipoplastică

**Hemoragica antenatală**

Lezarea placentei: traume materne, amniocenteza, placenta previa sau tumori placentare. Acestea apar la aproximativ 50% din sarcini, cu toate că, în cele mai multe cazuri volumul de sânge pierdut este extrem de mică (aproximativ 2 ml) - pierderi masive de sânge, definit ca >30 ml, apar la 3/1000 sarcinii

**Anomalii ale cordonului ombilical:** inserția velamentoase a cordonului ombilical, hematom, nod strins, anastamoze anormale a vaselor placentare.

**Feto-fetală transfuzie** - distribuția inegală a sângelui între gemeni, care afecteaza 13-33% dintre gemenii monozigoți a sarcinilor monochorionice. o mare parte de sânge: donatorul poate deveni foarte anemic cu dezvoltarea insuficienței cardiace, în timp ce destinatarul poate deveni policitemic cu dezvoltarea sindromului de mare vâscozitate.

**Hemoragică intranatală**

Complicații obstetricale (de exemplu, incizia placentă în timpul nașterii prin cezariană prejudiciu).

Ruptura traumatică a cordonului ombilical.

Hemoragii viscerale și sau intracraniene oculte .

**Hemoragică neonatală**

Hemoragii incapsulate: asfexie, defecte de hemostază.

Tulburări de coagulare: dificitul de factori de coagulare.

Coagulopatii de consum: SCID, sepsis, hipotensiune, embolie intravasculară, decesul intrapartum al unui geamăn, toxemie materna, infecție virală.

Deficit de factori vitamino- K dependenti.

Trombocitopenia: imună și congenitală.

Iatrogenă: recoltarea probe sanguine multiple .

**Hemolitică**

Hemoliza imună: (incompatibilitate Rh, ABO, grupe rare) și autoimună.

Hemoliza nonimună: sepsis bacterian, TORCH infecția.

**Defecte eritrocitare congenitale:**

* deficiențe eritrocitare enzimatice: deficit de enzimă G6PD și piruvatkina-za - sunt cele mai frecvente deficit de enzime care cauzeaza hemoliza.

Hemoglobinopatii: sunt cauzate de deficite și anomalii structurale ale lanțurilor globinei.

* La nastere nou-născut 55-90% hemoglobină este format din 2 - 2 -Heinz și globină (a Hb fetale ). După nașterea corpii -Heinz este redusă și crește hemoglobina lant de adult care devine predominantă.
* Alpha-talasemia este o tulburare genetica mostenita cauzata de depresie producerii unui globina lanț, și este cel mai frecventă hemoglobinopatie, cauzand anemie in perioada neonatală.

**Defecte de membrană eritrocitară:** sferocitoza și eleptocitoza.

Deficiență nutrițională de fier, cupru, acid folic (acid folic) si vitamina E si B12 .

**Hipoplastică**

Anemia Diamond - Bleckfana caracterizată prin absența precursorilor eritrocitari din măduva osoasă, celule roșii din sânge, lipsa de reticulocite în sângele periferic, precum și lipsa de implicare a altor linii de celule sanguine. Este adesea o parte a unui sindrom de anomalii congenitale, inclusiv microcefalie, palatoschizis, defecte ale ochilor, deformările degetul mare și aripa-gât.

Anemia Fanconi este o tulburare autozomal recesiva a celulelor precursoare din măduva osoasă, care cauzează macrocitoza și reticulocitopenia cu defect progresiva a liniilor celulare hematopoietice. Acesta este de obicei diagnosticat după perioada neonatală. Cauza este un defect genetic care da repararea ADN deteriorat sau îndepărtarea radicalilor liberi toxice care distrug celulele.

Sindromul Pearson - boala rara multisistemică care implica defecte mitocondriale care cauzeaza anemie sideroblastic refractare, pancitopenia, diferite tulburări funcționale.

**Anemia hemoragică- acută**

Prezentă la naștere sau după o hemoragie internă în primele 24 h.

Paloare fără icter deseori fără cianoză (dacă apare, nu se remite la oxigen).

Tahipnee/gasping (la o pierdere < 10% din volumul sanguin).

Instabilitate hemodinamică (TRC scăzut sau chiar șoc hipovolemic la pierdere > 20-25%).

Hemoragii vaginale în trimestrul III.

Multiparitate.

Febră/frison la mamă. Cezariană de urgență .

Normocitoză, normocromie.

Criză reticulocitară la 2-3 zile.

Fără hiperbilirubinemie.

**Anemia hemoragică - cronică**

Prezentă de la naștere.

Paloare neexplicată, deseori fără cianoză (nereductibilă la oxigen) .

Semne minime de detresă respiratorie.

PVC normală sau crescută .

Poate apărea hidrops fetal/nou- născut mort .

Microcitoză, hipocromie. Reticulocitoză.

**Transfuzia feto-fetală**

Geamănul transfuzor (poate prezenta ICC sau hidrops) este mai mic decât cel transfuzat (risc de hipervâscozitate, CID, hioerbilirubinemie) cu 20%.

Sarcină gemelară .

Hb transfuzat - Hb transfuzor > 5 g/dl .

**Hemoragia internă –ocultă**

Intracraniană: bombarea fontanelei, tulburări conștiență, apnee, convulsii .

Viscerală (hepatică): se palpează o masă abdominală fluctuentă .

Pulmonară: secreții traheale hemoragice .

Traumatisme obstetricale. Naștere neasistată calificat. Suferință perinatală fetală. Apgar mic.

Rx: opacifiere totală sau parțială.

**Anemia hemolitică**

Icterul precede anemia; paloarea apare după 48 h .

Poate debuta de la naștere cu anemie severă și frecvent hidrops.

Tahipnee; hepatosplenomegalie.

Frecvent se asociază cu RCIU. Incompatibilitate fetomatemă de Rh, ABO sau grupe rare.

Bilirubină indirectă > 100-120 mg/L .

**Anemia hipoplastică**

Rară, apare după 48 h, fără icter. Reticulopenie.

**Semnele și simptomele trebuie determinate în contextul evaluării:**

-vârstei debutului;

-contextului clinic;

-statusului clinic;

-prezenței sau absenței reticulocitozei.

***N.B.! Asfixia neonatală severă nu se asociază cu anemie hemoragică la naștere:* clinic apar paliditatea, cianoza care dispare la administrarea de oxigen, insuficiență respiratorie, bradicardie, PVC normală.**

**Asocierea clinică anemie-icter:**

-Sugerează o anemie hemolitică;

-Poate fi și în contextul:

-RCIU;

-administrare de medicamente la mamă în trimestrul III;

-istoricului familial de splenectomie, icter, colestază;

-patologiei autoimune la mamă;

-rasei orientale sau mediteraneene.

**Diagnostic:**

**1. Determinarea hemoglobinei și hematocritului;**

**2. Indicii hematiei:**

A. Microcitoză + hipocromie:

-transfuzie feto-fetală sau feto-matemă

-alfathalasemia (VEM < 90 fL)

B. Normocitoză + normocromie:

-hemoragia acută;

-patologie sistemică;

-defecte eritrocitare;

-anemie hipoplastică.

**3. Nr. de reticulocite corectat**: Nr.Reticulocite x Ht determinat/Ht normal pentru vârstă

Valori crescute indică:

-hemoragie,

-anemie hemolitică,

Valori scăzute: anemie hipoplastică

**4. Frotiu sanguin periferic:**

sferocite: incompatibilitate ABO, sferocitoză ereditară;

eliptocite: eliptocitoză

picnocite: deficiență de G6PD

schizocite, celule în seceră: coagulopatiile de consum.

**5. Test Coombs direct pozitiv în hemoliză imună și autoimună.**

**6. Alte teste de laborator**

**I. Hemoliză autoimună:**

Grup sanguin și Rh, la mamă și copil

Frotiu de sânge periferic

**II. Hemoragie feto-maternă:**

* *Testul Kleihauer-Betke pozitiv* (evidențierea hematiilor fetale în sângele matern). Testul este concludent numai după excluderea celorlalte patologii materne ce se manifestă prir creșterea hemoglobinei fetale: talasemia, sideremia, persistența ereditară a HbF, creșterea HbF indusă de sarcină.
* *Test Coombs negativ*, cu absența icterului.

**III. Hemoragia pulmonară: testul Apt (diagnostic diferențial cu sânge matem aspirat).**

**IV. Anemia congenitală hipoplastică: frotiu central medular.**

**V. Infecția TORCH:**

* radiografie de schelet + craniu.
* Serologie acută și cronică
* Culturi de urină pentru CMV

**VI. Coagulopatie de consum:**

* timp de protrombină și parțial de tromboplastină;
* trombocitogramă
* timp de trombină și fibrinogenul
* nivelurile de factor V și VIII
* produși de degradare ai fibrinei.

**VII. Hemoragiile oculte:**

* examen anatomopatologic al placentei
* echografie transfontanelară și abdominală

**VIII. Defecte structurale ale hematiilor:**

* studierea enzimelor hematice
* analiza lanțurilor de globină
* studiul membranei hematiilor

**Atitudinea terapeutică**

Dacă nou-născutul este palid și hipoton la naștere este necesară o resuscitare corectă cu dezobstruarea căilor respiratorii, oxigenoterapie adecvată, eventual intubație orotraheală.

Dacă șocul și anemia nu au fost cauzate de asfixie se va administra unul din produsele: ser fiziologic 10%, albumină 5%, plasmă proaspătă sau sânge izogrup izoRh sau Ol negativ, 20 ml/kgc.

Nou-născuții cu hemoragie acută externă vor prezenta o ameliorare clinică dramatică, pe când cei cu hemoragie internă prezintă o îmbunătățire mult mai puțin evidentă.

**Transfuzia de sânge -scopul este obținerea unui Ht > 50%:**

**Indicații:**

-anemie hemoragică acută

-înlocuirea unui deficit în desfășurare

-menținerea capacității de transport a oxigenului

-obținerea unei Hb > 15 g/dl la nou-născuții cu apnee sau cu oxigenare tisulară compromisă (enterocolită ulcero-necrotică, instabilitate cardio-pulmonară) .

**În urgență:**

Se folosește masă eritrocitară OI negativ .

Dacă există un filtru special pentru sânge se poate transfuza și sânge extras din venele placentare și heparinat (1 Ul/ml).

Se vor perfuza 10-15 ml/kg în 10-15 min urmat de reevaluare, prin cateter ombilical introdus 2-3 cm. Când timpul permite se indică: măsurarea PVC cu avansarea cateterului în dreptul vertebrelor T6-T9. Vom recolta probe inițiale cu determinarea hemoglobinei, hematocritului, bilirubinei, testului Coombs, grupului sangvin și Rh, dar putem începe transfuzia înaintea sosirii rezultatelor.

**Transfuzia de singe**

Transfuzia înaintea sosirii rezultatelor.

Volumul unei transfuzii nu trebuie să depășească 10 ml/kg, dacă nu se monitorizează PVC.

**Calcularea volumului de masă eritrocitară:**

*Volumul necesar =*G *(kg) x volumul sanguin x (Ht dorit — Ht actual)/  
 Ht masei eritrocitare*

Transfuzia cu sânge în terapia neonatală este destul de controversată, din cauza faptului că biologia moleculară și celulară a hematopoiezei în perioada neonatală nu este pe deplin cunoscută, la fel ca și răspunsul nou- născutului la anemia severă, în general transfuzia de sânge se face cu 15 ml/kg în decurs de 2-4 ore, pentru a menține un nivel al Ht concordant cu starea clinică:

Ht > 40% pentru afecțiuni cardio-pulmonare severe;

Ht > 30% pentru afecțiuni cardio-pulmonare de gravitate medie;

Ht > 30% în cazul intervențiilor chirurgicale;

Ht > 25% pentru anemia simptomatică, tulburări respiratorii nejustificate, perturbarea semnelor vitale fără un motiv aparent, creștere ponderală deficitară, motilitate spontană diminuată, fără explicație.

Transfuzia de sânge prezintă riscul transmiterii virusului citomegalic, leucemie, Ebstein-Barr, HVB, HVC, HIV. între complicațiile neinfecțioase ale transfuziei sangvine menționăm: sensibilizarea la diferite componente antigenice sangvine, hiperkalemia și hipocalcemia.

S-a menționat apariția bolii grefonului contra gazdă după transfuziile fetale și postnatale în cazurile de eritroblastoză fetală. Se mai presupune că transfuzia de sânge, prin înlocuirea HbF cu HbA eliberează o cantitate crescută de oxigen la țesuturi și sporește riscul apariției retinopatiei de prematuritate.

De menționat că niciunul din riscurile amintite nu poate contraindica transfuzia de sânge când indicația este absolută. Pentru nou-născutul anemic, ce necesită terapie intensivă și mai ales ventilație mecanică, este mai indicat să se administreze transfuzie dacă în primele 72 ore s-au extras deja 10% din volumul sangvin pentru teste și se prevede nevoia testărilor prelungite.

**Extransfuziasangvină**

1.Indicații:

* anemia hemolitică unică sau/și hemoragică cu PVC crescut
* anemia hemolitică izoimună severă cu anticorpi prezenți și număr mare de hematii sensibilizate
* coagulopatia de consum

**Suplimentare nutrițională**

Fierul este util pentru tratamentul:

-hemoragiei feto-matemă cu volum semnificativ

-transfuziei feto-fetală

-pierderilor sangvine progresive și neînlocuite

-anemiei de prematuritate.

Doze: 2-4 mg/kgc/zi fier elemental, administrat în 2-3 prize, de la 6-8 săptămâni de viață, până când nivelul hemoglobinei și al fierului seric devin normale pentru vârstă, după unii autori, iar după alții până la un an de viață.

* Folați per os, 50 meg/zi, mai ales când nivelurile serice sunt sub 0,5 ng/ml:

-prematuri cu G < 1500g, VG < 34 săptămâni

-anemie hemolitică cronică sau eritropoieză suprasolicitată

-nou-născut care primește fenitoin sau Dilantin

* Vitamină E, 25 Ul/zi, până la 4 luni, pentru prematurii cu VG < 34 săptămâni care nu primesc lapte matern Terapia cu Fe, folat sau vitamina E nu garantează prevenirea anemiei fiziologice, pe când suplimentarea optimă cu proteine asigură o hematopoieză optimă.

**Terapia specifică**

1. CID:

* -tratarea bolii de bază
* -terapie substitutivă cu produse de sânge:
* -exsangvinotransfuzie
* -plasmă proaspătă congelată 10 ml/kg la 12-24 h
* -concentrat plachetar 1 UI în loc de plasmă
* -monitorizare TFT, TT, Fb, Tr.

**Trombocitopenia imună**

2.Trombocitopenia izoimună: indicație de cezariană în diagnosticul confirmat la mamă și când există în antecedente un frate cu trombocitopenie imună (risc de recurență 75%) se administrează trombocite materne „spălate”, dacă există diateză hemoragică și numărul trombocitelor < 2-30 000/mmc exsangvinotransfuzia poate fi o alternativă corticoterapia poate fi o alternativă .

**Trombocitopenia autoimună**

Indicație de cezariană dacă trombocitele materne < 100.000/mmc și trombocitele fetale < 50.000/mmc.

Corticoterapia este controversată (eventual Indicată antenatal la mamă, cu mai multe săptămâni înainte de naștere) . Concentrat plachetar.

**Terapia cu eritropoietină umană recombinantă:**

Studii clinice largi au arătat că administrarea de eritropoietină la prematurul stabil, cu greutate cuprinsă între 800-1300g, capabil să primească per os 4-8 mg/kg/zi Fe elementar, au dus la scăderea ratei transfuziilor și creșterea numărului de reticulocite.

Schema utilizată : 500 Ul/kg/săptămână, divizată în 3 prize cu o zi pauză, începând cu a 3-a săptămână postnatal, o perioadă de 3 săptămâni. Calea de administrare: subcutanat.

**Anemia prematurului**

*Definiţie*: – stare patologică caracterizată prin complexitatea schimbărilor clinice şi hematologice, bazate pe deficienţa de fier şi factorii ontogenezei incomplete, asociate cu scăderea concentraţiei Hb cu/fără scăderea numărului hematiilor.

Anemia prematurului reprezintă o scădere exagerată, predictibilă, a hematocritului comparativ cu hematocritul nou-născutului la termen. La prematur anemia fiziologică apare mai devreme și este mai intensă decât la nou- născutul la termen din cauza duratei de viață a hematiilor mai redusă, ritmul de creștere mai accentuat și carenței de vitamină E. Cu cât nou-născutul este mai prematur, cu atât hematocritul poate fi mai scăzut.

Anemia apare mai des la nou-născutul prematur deoarece eritropoietină, responsabilă cu stimularea maturării eritrocitelor, are un nivel mai scăzut la prematur comparativ cu nou-născutul la termen, cu toate că sinteza de eritropoietină este stimulată de anemia însăși. Mecanismul prin care sinteza de eritropoietină este diminuată nu este pe deplin elucidat.

O ipoteză ar fi că în prima săptămână de viață, la prematur, locul principal al sintezei eritropoietinei ar fi ficatul și nu rinichiul, iar ficatul este mai puțin sensibil la anemie și hipoxie, comparativ cu rinichiul. Switch-ul către producția renală de eritropoietină se presupune că ar avea loc după 40 zile de viață extrauterină.

Creșterea rapidă a masei tisulare în prima săptămână de viață necesită o irigare sangvină corespunzătoare, deci, și aceasta poate contribui la accentuarea anemiei. în afară de aceasta, prematurul mic frecvent prezintă detresă respiratorie, dar și alte patologii care necesită alături de tratamentul de rigoare, monitorizare de laborator și repetate analize ale gazelor sangvine, care pot accentua anemia preexistentă.

Studiile efectuate arată că dacă s-ar raporta la masa totală de hematii, volumul de sânge necesar pentru analize, acesta ar atinge valori între 30% și 300% din masa totală, prezentă la naștere, în cursul unei spitalizări.

**Tratamentul anemiei la premature**

*Transfuzia de masă eritrocitară,* nu mai veche de 7-10 zile, pentru a evita supraîncărcarea cu potasiu, Este de preferat să se utilizeze aceeași pungă dacă sunt nevoie de 2 transfuzii, pentru a beneficia de sânge de la un singur donator (minimizează riscul infecțiilor). Volumul de sânge este de 10-15 ml/kgc în interval de 4 ore. Volume mai mari de sânge se vor utiliza cu precauție, la nevoie cu administrare de diuretic.

Decizia de a administra transfuzia de sânge trebuie luată atât în funcție de valorile Hb și HI, cât și de modul în care prematurul „suportă" simptomele (frecvența și durata crizelor de apnee, dacă necesită administrare suplimentară și îndelungată de oxigen, deoarece în acest caz sinteza de eritropoietină este și mai scăzută, etc). De aceea întotdeauna prematurul trebuie atent monitorizat. Avantajele și dezavantajele transfuziei cu sânge au fost prezentate anterior, cu mențiunea că unii autori susțin că boala grefonufui contra gazdă poate să apară mai des la prematurii cu VG < 32 săptămâni, incapabili de a elimina limfocitele străine din sângele transfuzat. Ideal ar fi administrarea profilactică a eritropoietinei la toți prematurii cu risc.

**Feroterapia**

*Feroterapia, 2* mg/kgc/zi de la vârsta de *2* luni. Prematurii care au cântărit la naștere mai puțin de 1000 grame, vor primi 4 mg/kgc/zi. Unii autori recomandă inițierea feroterapiei de la 2 săptămâni de viață, dacă nou- născutul este alimentat la sân.

Trebuie avut în considerare și administrarea acidului folie -1-2 mg/săptămânâ și a vitaminei E 25 Ul/zi.

Anemia tardivă a prematurului, în general apare la 3-4 (uni după ce prin reluarea eritropoiezei se epuizează rezervele de fier.

**Anamneza:**

1. Evoluţia sarcinii şi naşterii: hemoragii, infecţii cronice şi/sau acute, varsta mică de gestaţie, RCIU , prematuritate(**1b,A1,4**)

2. primele manifestări <7 zile de viaţă

**Cauze:**

1. Ontogeneza incompletă

2. Schimbări morfologice ale hematiilor (perioada viabilă 35-45 zile)

3. Conţinutul Hb fetale 70-80g/l

4. Timpul strangulării şi pensării cordonului ombilical

**Date clinice:** sindromul anemic: paloare, tahi-, bradicardie, apariţia suflului sistolic, tahipnee, apnee, atonie.

**Diagnostic diferenţial:**

- anemia hemolitică

- hemoragii intrauterine;

- alfa-talasemia; (**1b,A3**)

**Examenul frotiului de singe periferic**

*seria roşie* – anomalii morfologice, elemente tinere, incluziuni eritrocitare, reticulocite **(2b,B5)**

*seria albă* – anomalii leucocitare; neutrofile hipersegmentate

*seria trombocitară* – trombocitopenie

- Fe seric

- Capacitatea de legare a Fe

- Feritina serică

- Protoporfirina eritrocitara liberă

- Acidul folic seric

- Vitamina B12 serică

- Medulograma

- Teste de hemoliză

**Clasificarea Anemiei prematurului**

***Precoce*** - (apare la vîrsta de 2-10 săptămîni postnatal **(II,B3)**

***Tardivă*** - (apare la 3-4 luni postnatal)

**(după gradul de anemizare)**

Gradul I – conţinutul Hb 85-100 g/l.

Gradul II – conţinutul Hb 84-70 g/l.

Gradul III – conţinutul Hb < 70 g/l.

***Precoce***

1. Acid folic – 100 microg/kg;

2. Vitamina E – 15 mg/zi;

3. **Preparate de fier de la 25 zile de viaţă 0,5 mg/kg/zi cu creşterea treptată a dozei pînă la 2-3mg/kg/zi 3-5 luni** **(2b,B3);**

4. Eritropoietina începînd cu a 3-5 zi de viaţă – 600 Un/kg/săpt în 2-3 prize timp de 8-10 săpt. **(2b,B2,4);**

5. Hemotransfuzie. **Remarcă!**

***Tardivă***

1. Acid folic – 100 microg/kg;

2. Vitamina E – 15 mg/zi;

3. Preparate de fier de la 40 zile de viaţă 1-2 mg/kg/zi cu majorarea treptată a dozei pînă la 3-5mg/kg/zi **(2b,B3);**

4. Eritropoietina începînd cu a 3-5 zi de viaţă – 600 Un/kg/săpt in 2-3 prize timp de 10-14 săpt. **(2b,B2,4);**

5. Hemotransfuzie. **Remarcă!**

**Profilactic**

**Antenatal** - Administrarea preparatelor de fier în timpul sarcinii- profilactic;

- Tratamentul anemiei la mamă;

**Postnatal** - Pensarea dupa 1 minut a cordonului ombilical;

2. Vit K-1mg/kg i/m sau i/v;

3. Vit E – 25 UI pîna la vîrsta de 2 luni **(1b,A5** **);**

**Remarcă!!! Dupa indicaţii stricte (Hb < 70 g/l, eritrocite < 2,5 x1012/l, semne de hipoxie tisulară) (1b,A2,6,) se administrează sînge de grupa O(I) Rh negativ sau preparate de singe (plasmă, albumină, masă eritrocitară) în 10-20 ml/kg.**

**TEMA 5 : SINDROAMELE HEMORAGICE. HEMOTRANSFUZIA. BOALA HEMORAGICĂ CLASICA A NOU-NĂSCUTULUI.**

Sindromul hemoragic neonatal = stare patologică caracterizată prin apariția spontană sau provocată a **hemoragiei** în primele **3 zile de viață**.

* incidență: 1-2% in secțiile de nou-născuți normali, 17% în serviciile de terapie intensivă neonatală.

Coagulopatii: 10-25%

Trombocitopenii: 20%

Angiopatii: 10%

***!!! Cauze neprecizate: 40-55%.***

***Aspecte fiziopatologice***

1. **Alterarea integrității anatomice sau funcționale parietale (rar),**
2. **Deficit al factorilor de coagulare:**

a. ***deficit tranzitor al factorilor vitamino-K dependenți, caracteristice perioadei neonatale, care pot fi accentuate de:***

■ alimentație parenterală, administrarea de antibiotice, lipsa profilaxiei cu vitamină K la nou-născut

■ medicamente administrate mamei în timpul sarcinii: dilantin, fenobarbital, warfarină. salicilați, cumadin.

B. ***coagularea vasculară diseminată*** indusă de infecții, hipoxie, acidoză, șoc, accidente obstetricale, malformații congenitale de cord, hemangiom gigant Kasabach-Merritt, enterocolită ulcero-necroticâ.

C. ***anomalii genetice ale factorilor de coagulare:***

■ recesiv X-linkate: hemofilia A, boala Christmas;

■ autosomal dominante: boala von Willebrand (scăderea factorului VIII și disfuncție plachetară), disfibrinogenemia, deficitul de factor XI;

■ autosomal recesive: deficit de FACTOR V, VII, X, XII, XIII, deficit de protrombină și fibrinogen, factor II anormal, variante ale bolii von Willebrand.

**3. Cauze trombocitare:**

■ ***Boli calitative ale trombocitelor***: ereditare sau tranzitorii - trombastenia ca rezultat al administrării agenților antiplachetari la mamă;

■ ***Boli cantitative ale trombocitelor***:

* boli imune (trombocitopenia izoimună similară aceleia din fetopatia imună RH sau ABO,
* trombocitopenia autoimună prin purpură trombocitopenică idiopatică prin autoanticorpi materni a nou-născuților din mame cu boii autoimune ca LES și a nou-născuților din mame tratate cu sulfamide),
* boli infecțioase bacteriene sau virale,
* trombocitopenia congenitală,
* hipoplazia congenitală megacariocitară izolată sau asociată cu pancitopenie,
* CID determinată de infecții sau asfixie,
* sindroame de hipervâscozitate,
* consumul plachetelor în cheaguri sau leziuni vasculare fără CID (enterocolită uicero-necrotică, hemangioame gigante, tromboza venei renale),
* medicamente administrate mamei în ultimele luni de sarcină: aspirină, tolbutamid, medicamente la nou-născut: indometacinul.

**Alte cauze de sângerare**

- Traumatismul obstetrical: ruptura de splină sau ficat asociate cu nașterea în prezentație pelviană.

**Abordarea diagnostică a sindroamelor hemoragice**

**I.Anamneză:**

Anamneza bine condusă poate fi mai folositoare decât orice test de laborator.

- Anamneza familială de tulburări hemoragice: von Wilebrand, echimoze, hemoragii la traumatisme minore.

- Anamneză de boli materne: purpura trombocitopenică idiopatică, preeclampsie, boli cardiovasculare.

- Medicamente administrate mamei în sarcină sau la naștere: aspirină, cumarină, rifampicină, izoniazidă, warfarină.

- Anamneza nașterii: traumatism obstetrical,

- Administrarea profilactică de vitamină К la naștere, alimentație exclusivă cu lapte matern, antibioterapie sau alimentație parenterală.

**II. Examenul clinic al nou-născutului:**

1. **Nou-născut bolnav** (asfixie, acidoză, hipertensiune, hipoglicemie, convulsii, prematuritate cu SDR, sepsis) hemoragia este probabil cauzata de CID, distracție plachetară periferică și/sau tulburări în funcția hepatică. Hepatosplenomegalia la nou-născutul bolnav poate sugera infecții congenitale, leucemie, eritroblastoză fetală.
2. **Nou-născutul sănătos**, născut la termen, fără SDR, etiologia sângerărifor este cel mai posibil o boală hemoragică primară ca: hemofilia, trombocitopenia imună, ingestia maternă de droguri, deficiență de factori vitamino- K dependenți și leziuni vasculare localizate.

**III. Tipul de hemoragie:**

* ***Localizate****:*

1. Micropeteșii, echimoze superficiale, hemoragii gastrointestinale, la nivel cerebral sunt asociate cu *trombocitopenia.*
2. Hemoragii localizate de natură traumatică cum este cefalhematomul, hematoame la nivelul ombilicului și la locul de puncție venoasă sunt asociate cu *coagulopatii.*

* ***Generalizate:***
* La nivelul pielii, mucoaselor, tubului digestiv, rinichi, SNC sunt asociate cu: CID, consum de trombocite, deficiență de vitamină K, boli hepatice.

**Investigatii de laborator**

* ***Teste screening:***
* **Numărul de trombocite,**
* **Timpul de protrombină,**
* **Timpul parțial de tromboplastină:** utile atunci când există un context de valori normale pentru vârsta de gestație și vârsta postnatală.

**Diagnosticul diferențial al tulburărilor hemoragice neonatale**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Starea clinică | Nr. trombocite | TP | TPT | Diagnostic clinic |
| aall | Scăzut | Prelungit | Prelungit | CID |
| aSS Alterată | Scăzut | Normal | Normal | Consum de trombocite In infecții. EUN, tromboză de vase renale |
|  | Normal | Prelungit | Prelungit | Suferință hepatică |
| Ala | Normal | Normal | Normal | Vasculopatie în cadrul hipoxiei, acidozei, prematurității, hiperosmolarității |
|  | Scăzut | Normal | Normal | Trombocitopenie imună, hipoplazie medulară (rară) |
|  | Normal | Prelungit | Prelungit | Boală hemoragică clasică |
|  | Normal | Normal | Prelungit | Coagulopatie ereditară |
| Normală | Normal | Normal | Normal | Hemoragie în cadrul traumatismului obstetrical si al anomaliilor anatomice .  Trombocitopatii ereditare (rare) Deficit de fact.XIII (rară) . |

**Principii de tratament**

* **Obiectivul principal** al terapiei este restabilirea stării generale a nou-născutului și corectarea testelor de laborator. Se dorește și tratamentul bolii de bază (sepsis, EUN, șoc, hipovolemie, hipoxie, acidoză, purpură trombocitopenică), precum și corecția șocului hemoragie cu restabilirea volumului circulant.
* În același timp este importantă administrarea de produse de sânge în mod judicios datorită potențialelor efecte secundare: infecția cu CMV, virus hepatitic, HIV.

**Tratamentul sângerărilor neonatale**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Produsul | Doză | Indicații | Comentarii |
| Concentrat plachetare | 10-20 ml/kg | Trombocitopenie | Crește nr. de trombocite la 75000- 100000/mmc |
| Plasmă proaspăta | 10-15 ml/kg | CID  Boli hepatice  Boala hemoragică a nou-născutului |  |
| Crioprecipitat | 1 U/3 kg | Hipofibrinogenemie  Boala von Willebrand  Hemofilia A | Cresc Fg cu 100 mg/dl și F VIII cu 5 U/l |
| Vit K | 0,5-1 ml i.m. sau i.v.**oz** | Deficit de vitamina K |  |

**Boala hemoragică a nou-născutului**

* Boala apare la nou-născuți datorită imaturității hepatice enzimatice, ceea ce conduce la sinteză insuficientă de factori vitamino-k dependenți.
* Incidența: **1/200-400** de nou-născuți **dacă** nu se administrează profilactic vitaminA K.
* Incidența a scăzut după administrarea profilactică de vitamină K.
* Vitamina K este necesară pentru sinteza factorilor II, VII, IX și X și proteinei C care este un anticoagulant.
* Procoagulanții dependenți de vitamina K depind de vârsta de gestație și la nou-născuții sănătoși ajung de la 30-60% la valoarea adultului abia la 6 săptămâni după naștere.

**Vitamina K**

* Administrarea vitaminei К la naștere previne deprimarea ulterioară a acestor factori.
* Timpul de protrombină, timpul parțial de tromboplastină și trombtestul sunt prelungiți la naștere, reflectând scăderea fiziologică a procoagulanților dependenți de vitamina K.
* Absorbția vitaminei К se face prin mecanism de transport activ, mai ales la nivelul intestinului subțire și necesită prezența acizilor biliari și colonizarea intestinului cu unele specii de bacterii cum este Bacterioides fragilis și E. Coli.
* Dieta nou-născutului este o sursă importantă de vitamină K, majoritatea formulelor de lapte conțin 50 mcg/1 de vitamină K. Laptele de mamă conține sub 5 mcg/l.
* Deci, un nou-născut alimentat la sân și care a primit antibiotice și nu a primit profilactic vitamină K1 este mai susceptibil la boala hemoragică a nou-născutului.

**Semne clinice**

* **Boala hemoragică se clasifică în 3 forme clinice în funcție de momentul debutului:**

**1.** **Forma precoce,**

**2. Forma clasică,**

**3. Forma tardivă.**

1. **Forma precoce** apare în timpul travaliului și nașterii și în primele 24 ore de la naștere. Deși există cazuri idiopatice, boala apare mai ales la copiii ale căror mame au primit anumite medicamente (barbiturice, fenitoin, aspirină, izoniazidâ) care afectează metabolismul vitaminei K. Manifestările clinice pot varia de la sângerări mici sau mari la nivelul cordonului ombilical, până la hemoragii întinse, catastrofale intracraniene, pulmonare sau la nivelul altor viscere. Se poate manifesta și cu cefalhematoame masive, sau sângerări la nivelul locurilor de puncție venoasă. Mortalitatea este variabilă, 10-50%.

2.**Forma clasică** apare în ziua a 2-a - a 5-a de viață cu o incidență de 1,7% la nou-născutul la termen. Nou- născuții sunt normali la naștere, ulterior dezvoltă echimoze sau sângerări gastrointestinale, sângerări nazale sau la nivelul circumciziei; hemoragia intracraniană este mai rară.

3.**Forma tardivă** apare după 3 săptămâni și manifestările variază de la sângerări prelungite la locurile de puncție venoasă până la hemoragie intracraniană și deces. Poate fi idiopatică sau secundară diareei cronice, fibrozei chistice, atreziei de căi biliare, deficitului de alfa-1-antitripsină, boală celiacă sau expunere cronică la warfarină (rară).

**Semne clinice și cauze în boala hemoragică a nou-născutului**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Simptome** | **Debut** | **Locul sângerării** | **Cauze** |
| **Precoce** | **0-1 zi** | **Cefalhemalom**  **Hemoragie la locul de injecție**  **Hemoragie intracraniană**  **Hemoragie digestivă** | **Medicație administrată mamei** |
| **Clasică** | **0-7 zile** | **Hemoragie gastrointestinală**  **Circumcizie** | **Lipsa profilaxiei cu vitamina K** |
| **Tardivă** | **1-6 luni** | **Hemoragie gastrointestinală**  **Hemoragie intracraniană**  **Hemoragie la nivelul tegumentelor** | **Primara - legată de alimentația naturală**  **Secundară - după antibioterapie prelungită** |

**Principii de tratament**

Profilactic:

* Administrarea de vitamină K 0,5 -1 mg, la toți nou-născuții.
* Administrarea de vitamină K1 10 mg la mamă, cu 24 de ore înainte de naștere, dacă mama a fost tratată cu fenitoin, barbiturice, aspirină.

Tratament curativ:

* Administrarea intravenoasă rapidă a 1 mg vitamina K1.
* Dacă nou-născutul prezintă sângerare masivă - se administrează plasmă proaspătă congelată 10 ml/kg monitorizându-se timpul de protrombină, timpul parțial de tromboplastină și numărul de trombocite.

!!! Prognosticul este bun în hemoragiile digestive care primesc tratament precoce, dar este nefavorabil în hemoragiile intracraniene, care se pot solda cu deces sau supraviețuire cu sechele neurologice.

**Hemotransfuzia la nou- născut**

Transfuzia de MER:

1.**Indicații:**

* Anemie hemoragică acută (pierderi semnificative de sânge)
* Semne de șoc (tahicardie, hipotensiune arterială, acidoză lactică, perfuzie scăzută) în prezența Hb scăzute sau în scădere
* Hb mai mică de 100-110 g/l la un NN care necesită suport ventilator sau nCPAP sau ai mică de 80 g/l la un prematur cu ritm de creștere stabil dacă acesta necesită oxigen pe canule nazale sau are tahicardie mai mare de 180 bpm sau tahipnee mai mult de 80 rpm sau face crize de apnee mai frecvente
* Hb mai mică de 70 g/l la orice prematur cu creștere stabilă
* Este posibil ca valorile limită să fie mai mari la orice NN instabil (de exemplu, în sepsis, instabilitatea cardiovasculară. perioperator)

2. **În urgență:**

* Se folosește masă eritrocitară O(I) Rh(-)negativ (în extremă urgență și fără probă de compatibilitate);
* Se vor **perfuza 10-15-20 ml/kg în funcție de creșterea dorită** urmat de reevaluare, prin cateter ombilical introdus 2-3 cm, timp de 2-4 ore.
* Creșterea dorită se calculează după formula Hb x greutate x 4. Dacă creșterea dorită este mai mare de 3 g/dL, pot fi transfuzați mai mult de 15 ml/kg.
* Când timpul permite se indică: măsurarea PVC cu avansarea cateterului în dreptul vertebrelor T6-T9.
* Vor fi recoltate probe inițiale cu determinarea hemoglobinei, hematocritului, bilirubinei, testului coombs, grupului sangvin și Rh, dar putem începe transfuzia înaintea sosirii rezultatelor.
* Transfuzia cu sânge în terapia neonatală este destul de controversată, din cauza faptului că biologia moleculară și celulară a hematopoiezei în perioada neonatală nu este pe deplin cunoscută, la fel ca și răspunsul nou- născutului la anemia severă, în general transfuzia de sânge se face cu 15 ml/kg în decurs de 2-4 ore, pentru a menține un nivel al Ht concordant cu starea clinică.
* Transfuzia de sânge prezintă riscul transmiterii virusului citomegalic, leucemie, Ebstein-Barr, HVB, HVC, HIV. Între complicațiile neinfecțioase ale transfuziei sangvine menționăm: sensibilizarea la diferite componente antigenice sangvine, hiperkalemia și hipocalcemia.
* Se mai presupune că transfuzia de sânge, prin înlocuirea HBF cu HBA eliberează o cantitate crescută de oxigen la țesuturi și sporește riscul apariției retinopatiei de prematuritate.
* De menționat că niciunul din riscurile amintite nu poate contraindica transfuzia de sânge când indicația este absolută.

**Policitemia în perioada neonatală**

**Definiţie: policitemia reprezintă** valoarea hematocritului venos peste ***0,65*** şi a hemoglobinei peste ***220 g/l****.*

* *Nota bene:* valoarea hematocrirului depinde de vârsta nou-născutului în ore sau zile, de locul de recoltare şi metoda de măsurare şi de sex (sexul masculin prezintă valori mai mari în primele ore de viaţă);

hematocritul atinge un maxim la ***2 ore*** de viaţă şi apoi scade progresiv între ***6-24 ore***. *De aceea determinarea ar trebui să se facă în intervalul* ***8-12 ore*** *de viaţă postnatale.*

hematocritul capilar este de obicei *cu 5-15%* mai mare decât cel venos, din acest motiv screeningul din sângele capilar nu este veridic pentru definirea policitemiei – o valoare peste 0,70 în sângele capilar necesită determinare din sângele venos.

**Sindromul transfuzor-transfuzat:**

în până la 33% din gemenii monocorionici există un sindrom de transfuzor-transfuzat evident, exprimat prin diferențe de peste 5 grame între Hb celor 2 feți.

De obicei, transfuzatul este mai mare și este predispus la simptome cardiorespiratorii, hipervâscozitate, hiperbilirubinemie, iar transfuzorul (donorul) este mai mic și cu risc de insuficiență cardiacă congestivă.

**Transfuzia materno-fetală**-în rare cazuri se produce în timpul travaliului, în sarcina unică, un transfer mai mare de 40 ml sânge către făt.

întârzierea în clamparea cordonului ombilical (>3 minute) generează o creștere cu 30% a volumului sangvin și masei de hematii transferate spre nou-născut.

**Hipervâscozitatea -**este un sindrom de alterare a circulaţiei secundar creşterii rezistenţei la curgere a fluxului sangvin.

*Vâscozitatea este corelată, dar nu se identifică cu hematocritul - creşte liniar concordant cu hematocritul până la valoarea Ht (hematocrit) de 65%, apoi creşterea se face exponenţial. Unii autori arată că doar 47% din copiii policitemici au şi hipervâscozitate şi doar 23% din cei cu hipervâscozitate dovedită prezintă şi policitemie.*

Hipervâscozitatea este mai bine corelată cu simptomele clinice decât policitemia, depinde de valorile proteinelor plasmatice (în special fibrinogen), a eritrocitelor şi factorilor endoteliali.

*Majoritatea serviciilor de neonatologie nu dispun de metode fidele de măsurare a vâscozităţii.*

**Etiologie -***Sindromul de hipervâscozitate în perioada neonatală are determinism multifactorial, dar cauzele se pot divide în 3 mari grupe:*

**Cauze active (prin creşterea eritropoiezei intrauterine):**

* insuficienţă placentară,
* diabet matern,
* HTA maternă,
* fumatul matern,
* boli cianogene ale mamei,
* tireotoxicoză neonatală,
* hiperplazie adrenală,
* anomalii cromozomiale (trisomie 13, 18)
* hipotiroidism fetal
* sindromul Beckwith-Weidemann
* rezidenţă la altitudine mare
* asfixia intrauterină
* întârziere în creşterea intrauterină
* postmaturitate
* administrarea de propranolol la mamă

**Cauze pasive (prin transfuzie de eritrocite)**

>        transfuzia materno-fetală

>        transfuzia feto-fetală

>        clamparea întârziată a cordonului ombilical

**Cauze idiopatice**

**Aspecte fiziopatologice**

Alterarea funcţiei placentare cu hipoxia intrauterină asociată sunt factorii majori care se corelează cu policitemia activă uterină, incluzând copilul mic pentru vârsta de gestaţie, postmaturul, pre-eclampsia, boli cardiace severe ale mamei, fumatul matern.

***Tabloul clinic***

**Nou-născut asimptomatic**

Examen clinic normal, cu excepţia pletorei şi excepţionl a cianozei

**Nou-născut simptomatic:**

Semne neurologice:Letargie,iritabilitate, alimentaţie deficitară, tremor, hipotonie, foarte rar convulsii

Semne cardio-respiratorii:Tahipnee*,c*ianoză, tahicardie*,* cardiomegalie (în 50% din cazuri)

Semne digestive: -Distensie abdominală,dificultăţi de alimentaţie, diminuarea zgomotelor intestinale,enterocolită ulcero-necrotică asociată şi cu prematuritatea

Semne renale -Oligoanurie până la insuficienţă renală reversibilă după exsangvinotransfuzie.

***Tablou paraclinic***

*Diagnosticul policitemiei:* compararea valorilor Ht şi Hb cu valorile normale pentru nou-născuţuii de aceeaşi vârstă postconceptuală şi postnatală.

*Diagnosticul hipervâscozităţii:* bazat pe determinările vâscozităţii, dar metodele nu sunt la îndemâna tuturor laboratoarelor. De aceea se bazează doar pe Ht, Hb, corelate cu semnele clinice.

***Tulburări metabolice****:*

-determinarea glicemiei: hipoglicemie (12-40% din cazuri)

-determinarea calciului seric: hipocalcemie

-determinarea magneziului seric: hipomagneziemie

-determinarea bilirubinei serice: hiperbilirubinemie.

***Determinarea gazelor sangvine****:*

*pentru a evalua dacă oxigenarea este adecvată.*

***Teste de coagulare****:* tulburări de coagulare până la CID cu fibrinogen scăzut şi creşterea produşilor de degradare a fibrinei.

***Determinarea trambocitelor****:* t*rombocitopenie* (20-30% din cazuri).

***Examen radiologic cardio-pulmonar:*** în caz de detresă respiratorie şi semne de insuficienţă cardiacă.

Screening-ul policitemiei este necesar în cazul nou-născuților:

* **Mici pentru vârsta gestațională**
* **Născuți de mame diabetice, cu preeclampsie, cu afecțiuni cianogene. Fumătoare, care locuiește la altitudini mari**
* **Din sarcini gemelare**
* **După clamparea întârziată a cordonului ombilical**
* **Din sarcini cu insuficiență placentară**

+Screening-ul va urmări determinarea Ht capilar, iar dacă acesta este mai mare de 0,70 - se va determina Ht venos.

+Ht se va determina la 8-12 ore după naştere, cu monitorizare până la 24 ore. Alte investigații de laborator: glicemia, calcemia, bilirubinemia.

**Diagnostic diferențial**

1. Falsă creștere a hematocritului - când determinarea se face din călcâi.

2. Deshidratarea - produce hemoconcentrație secundară când scăderea postnatală în greutate depășește 8-10% și apare oligurie în a 2-3-a zi de viață. Examenul fizic va pune diagnosticul prin pierderea elasticității pliului cutanat, mucoase uscate. Na și ureea sangvină pot fi crescute.

**Principii de tratament**

1. **Nou-născutul asimptomatic cu Ht venos între *0,65-0,70***: monitorizare clinică atentă, hidratare cu creşterea fluidelor cu 20-40 ml/kg/zi şi determinarea Ht la fiecare 6 ore.
2. **Nou-născutul asimptomatic cu Ht *>0, 70***: exsangvinotransfuzie parţială.
3. **Nou-născutul simptomatic cu Ht între *0,60-0,65***: necesită monitorizare clinică judicioasă şi instituirea exsangvinotransfuziei parţiale cînd e necesar.
4. **Nou-născutul simptomatic şi Ht central *> 0,65***: exsangvinotransfuzie parţială  
   cu plasmă prospăt congelată, după ***formula*** :volumul necesar =masa x vol. sangvin x (Ht actual - Ht dorit)/Ht actual.

+Ht dorit la nou-născutul la termen =0,50, iar la prematur =0, 55.

+în lipsa plasmei: ser fiziologic, sol. Ringer lactat

+volumul sangvin este 80 ml/kg la nou-născutul la termen şi 95 ml/kg la nou -născutul prematur.

+după exsangvinotransfuzie este necesară monitorizarea hematocritului.

**Complicaţii precoce şi tardive**

*Complicaţii precoce:*

a.Tromboza vaselor mari (în special a venei renale)

b.Accidente vasculare cerebrale

*Complicaţii tardive:*

Sechele neurologice pe termen lung: hemipareze, monopareze, diplegie spastică (între 8 luni - 3 ani postnatal).

La 7 ani copiii pot prezenta întârzieri ale achiziţiilor verbale şi de calcul aritmetic, fiind astfel necesară monitorizarea în dinamică a acestor copii .

**TEMA 6: TROMBOCITOPATIILE ȘI COAGULOPATIILE**

**Coagulopatia prin deficit de vitamina K**

**Sindroamele hemoragice neonatale** reprezintă stări patologice caracterizate prin apariţia spontană sau provocată a hemoragiei în primele 3 zile de viaţă.

Tulburările hemoragice sau tendința spre sîngerare reprezintă afecțiuni frecvente, inclusiv la nou-născuți.

În anamneza familială pot exista anumite diagnostice hematologice, sau uneori se atestă tendința spre sângerare în anamneza maternă. Hemoragiile la un nou-născut aparent sănătos pot fi un marker al deficienței unui component al sistemului hemostatic.

**Deficiența factorilor de coagulare:**

Majoritatea nou-născuților au o deficiență tranzitorie de factori de coagulare dependenți de vitamina K, precum factorii de coagulare II, VII, IX și X în primele 48-72 ore de viață.

Această deficiență tranzitorie dispare, de regulă, până la vârsta de 7-10 zile de viață, dar poate cauza sângerări spontane.

Absorbţia vitaminei K are loc prin mecanism de transport activ, în special la nivelul intestinului subţire şi necesită prezenţa acizilor biliari şi colonizarea intestinului cu unele specii de bacterii, cum este Bacterioides fragilis şi E. coli.

Dacă manifestările hemoragice apar în primele **24 de ore de viață**, afecțiunea este numită Boală hemoragică a nou-născutului cu debut precoce, între ziua a **2-a și a 7-a de viață** – Boală hemoragică a nou-născutului, forma clasică, iar între **prima și a 6-a lună de viață** – Boală hemoragică a nou-născutului cu debut tardiv.

**Forme clinice ale bolii hemoragice la nou-născutului**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Boală hemoragică a n-n cu debut precoc** | **Boală hemoragică a nou-născutului, forma clasică** | **Boală hemoragică a nou-născutului cu debut tardiv** |
| -Apare în timpul travaliului şi naşterii şi în primele 24 ore de la naştere.  -Apare mai des la copiii ale căror mame au primit anumite medicamente (barbiturice, fenitoină, aspirină, izoniazidă) care afectează metabolismul vitaminei K.  Manifestările clinice pot varia de la sângerări mici sau mari la nivelul cordonului ombilical, până la hemoragii întinse, catastrofale intracraniene, pulmonare sau la nivelul altor viscere.  Se poate manifesta şi cu cefalohematoame masive, sângerări la nivelul locurilor de puncţie venoasă.  Mortalitatea este variabilă între 10-50%. | -Apare în ziua a 2-a a 5-a de viaţă cu o incidenţă de 1,7% la nou-născutul la termen.  -Nou-născuţii sunt normali la naştere, ulterior dezvoltă echimoze sau sângerări gastrointestinale, sângerări nazale sau la nivelul circumciziei | -Apare după 3 săptămâni de viață  -Manifestările variază de la sângerări prelungite la locurile de puncţie venoasă până la hemoragie intracraniană şi deces.  -Poate fi idiopatică sau secundară diareei cronice, fibrozei chistice, atreziei de căi biliare, deficitului de alfa-1-antitripsină, boală celiacă sau expunere cronică la warfarină. |

**Principii de management și tratament:**

**Tratamentul afecțiunii de bază** (sepsis, EUN, şoc, hipovolemie, hipoxie, acidoză, purpură trombocitopenică).

**Restabilirea stării generale a nou- născutului şi corectarea testelor de laborator.**

Administrarea cu precauție a produselor de sânge, din cauza potenţialelor efecte secundare: infecţia cu CMV, HIV, HBV etc.

**Cu scop profilactic**: administrarea intramusculară de vitamină K1 0,5 - 1 mg la toţi nou-născuţii și administrarea de vitamină K1 10 mg mamei cu 24 de ore înainte de naştere, dacă mama a fost tratată cu fenitoină, barbiturice, aspirină.

! Dacă părinții refuză administrarea IM a vitaminei K1:

* -2 – 4 mg per os după prima alimentație, apoi 2 mg la 2 – 4 săptămâni și iar 2 – 4 mg la 6-8 săptămâni, sau
* 2 – 4 mg per os după prima alimentație, apoi 2 mg în prima săptămână și săptămânal pe parcursul alăptării la sân, sau
* -2 mg per os după prima alimentație, apoi 2 mg în prima săptămână, urmate de 25mcg zilnic timp de 13 săptămâni.

**Cu scop curativ**:

A. În deficit de vitamina K: Administrarea IV rapidă a 1 mg de vitamină K1.

B.În trombocitopenie: concentrat plachetar 10-20ml/kgc.

**Trombocitopenia**

**Ușoară**: 100-150 x 10^9/l,

**Moderată**: 50-100 x 10^9/l,

**Severă**: mai puțin de 50 x 10^9/l,

**Clasificare**

**Precoce**: se manifestă în primele 72 ore de viață!

Asociată cu prematuritatea extremă, RDIU; preeclampsie maternă

**Tardivă**: se manifestă după 72 de ore

Mai frecventă în infecții bacteriene, fungice, virale.

Asociată cu enterocolita ulceronecrotică

**Nou-născut cu trombocitopenie**

1. **Anamneza**
2. **Examenul clinic**

**Se vor preciza**:

* bolile materne ce pot sugera o trombocitopenie maternă autoimună: **PTI** (purpura trombocitopenică imună), **LES** (lupus eritematos sistemic);
* medicamentele folosite de mamă în cursul sarcinii (tolbutamidă, diuretice tiazidice, dicumarinice);
* patologia maternă (HTA), preeclampsia, diabetul zaharat etc;
* istoricul unei rubeole în cursul sarcinii (tipul de anticorpi antirubeoloşi materni);

Testele serologice pentru lues;

Istoricul familial privind consanguinitatea, anomaliile congenitale ale hemostazei existente оn familie;

Existenţa unei infecţii materne cu virusul imunodeficienţei umane (HIV);

Factorii de risc pentru infecţiile bacteriene neonatale: prematuritatea, ruperea precoce a membranelor, amniotica naternă, detresa fetală în cursul travaliului.

**Examenul clinic:**

* particularităţile semiologice ale manifestărilor hemoragice tabloul clinic al nou-născutului.

Simptomatologia hemoragică neonatală este relativ monomorfă, slab diferenţiată în funcţie de factorul şi mecanismul cauzal.

Astfel**, peteşiile generalizate, diseminate pe toată suprafaţa cutanată,** însoţite sau nu de echimoze superficiale şi de hemoragii la nivelul mucoaselor, indiferent de prezenţa sau absenţa hemoragiilor viscerale, sugerează **cauza trombocitară** a sindromului hemoragic.

Tabloul clinic general al nou născutului:

* semnele ce indică o infecţie congenitală;
* prezenţa unor semne sistemice (febră, rash, icter, hepatosplenomegalie);
* retardul creşterii
* unele anomalii congenitale (trisomia 13, 18, 21, TAR, rubeola congenitală, anemia Fanconi);
* hemangiomul cavernos;
* corioangiomul placentar;

**Investigaţiile paraclinice :**

Pentru etapa vasculo-plachetară a hemostazei se folosesc ca teste orientative:

**1. testul garoului (după metoda Duke sau Ivy);**

**2. numărătoarea de trombocite;**

**3. aprecierea aspectului morfologic trombocitar;**

**4. aglutinabilităţii pe frotiul de sînge periferic;**

**5. retracţia cheagului;**

**6. timpul de consum al protrombinei.**

**Pentru determinarea etiologiei trombocitopeniei este utilă prezenţa:**

* **anemiei**
* **policitemiei**
* **hiperleucocitozei (sindromul Down)**
* **neutropeniei**

Frotiul sanguin periferic poate sugera o infecţie sau CID sau un sindrom Wiskott-Aldrich (plachete foarte mici la un copil de sex masculin).

Un număr de trombocite de 100.000 şi 150.000/mm3  este normal şi impune repetarea numărului plachetelor.

numărul plachetelor sub 100.000/mm3 este definit ca anormal şi trebuie să pună în discuţie cauza trombocitopeniei.

Cînd trombocitopenia apare în cadrul unei coagulopatii complexe, ca în sindromul de coagulare intravasculară diseminată, investigaţiile paraclinice citite vor fi completate cu: TPT, TT, dozarea factorilor, I, II, V, VII, VIII, IX, XIII, a PDF şi determinarea timpului de liză al cheagului euglobulinic.

**Stabilirea cauzei trombocitopenie**

**E. Trombocitopenii neonatale fără hepatosplenomegalie**

**E.1. Anomalii imunologice**

**E.1.1. Purpură trombocitopenică neonatală izoimună**

**E1.2. Trombocitopenia determinată de autoanticorpi materni (PTI, LES, medicație) .**

**E1.3 Trombocitopenii neonatale alloimune.**

**F. Trombocitopenii neonatale cu hepatosplenomegalie**

**F.1. Boli infecţioase**

**F.2. Malignităţi congenitale**

**F.3. Boala hemolitică izoimună severă**

**F.4. Alte afecţiuni**

**E.2. Anomalii neimunologice**

**E2.1. Infecţii**

**E.2.2. Malformaţii congenitale**

**(rubeola congenitală, TAR, anemia Faroni, trisomiile 13, 18, 21, sindromul Kasabach-Merritt)**

**E2.3. Asfixia la naştere**

**E2.4. Tulburări trombocite**

**E.2.5.Neimună secundară**

**E 2.6 Alta cazuri.**

**Legendă:**

**TS = timp de sоngerare**

**TCP = timpul de consum al protrombinei**

**TPT = timpul parţial de tromboplastină**

**TP = timpul de protrombină**

**TT = timpul de trombină**

**Stabilirea cauzei trombocitopeniei**

Trombocitopeniile neonatale pot fi clasificate clinic în:

* trombocitopenii care de obicei nu se asociază cu hepatosplenomegalie (trombocitopeniile imunologice);
* trombocitopenii care se asociază cu hepatosplenomegalie (trombocitopeniile de cauză infecţioasă).

Cauza distrugerii masive a trombocitelor

**Cauze materne:** alo şi autoimună, administrarea preparatelor antitrobocitare, hipertenie, pre- eclampsie, incompatibilitatea de Rh- factor, infecţii a placentei, tulburări a circulaţieţ sanguine SCID, stresul.

**Stări ale nou-născutului:** SCID, Infecţii virale, Sepsis, SDR,Hipertensia pulmonară, Asficsia, Ventilaţia artificială pulmonară, cateterilor, Transfuzii de sânge păstrat, Administrarea heparinei, Infecţii congenitale, Toxoplasmă, Rubeolă, EUN, Etiologia trombocitopeniilor neonatale.

I. **Trombocitopenii prin insuficienţă de producere**

A. **Forme congenitale**

1. Trombocitopenii cu transmitere autosomal recesivă

* Trombocitopenia amegacariocitară
* Trombocitopenia amegacariocitară cu aplazie de radius (TAR)
* Sindromul Bernard-Soulier
* Anemia Fanconi

2. Trombocitopenii cu transmisie recesivă X-Linkată

* Sindromul Wiskott-Aldrich

3. Trombocitopenii cu transmitere autosomal dominantă

* Anomalia May-Hegglin
* Trombocitopenii familiale cu plachete gigante
* fără anomalii morfologice plachetare
* Trombocitopenii familiale cu plachete hipogranulare

4. Deficienţa congenitală de trombopoietină

5.Trombocitopenii asociate cu anomalii cromozomiale (trisomia 13,18,21)

6.Trombocitopenii asociate cu boli genetice de metabolism

* Hiperglicinema
* Acidemia metilmalonică
* Acidemia izovalerică
* Acidemia propionică

7. Trombocitopenii datorate ingestiei materne de medicamente

* Tolbutamida
* Diuretice Tiazidice

8. Sindromul Alpot

**Forme dobândite**

**1. Infiltrarea măduvei osoase**

* Leucemia congenitală
* Neuroblastomul congenital
* Histiocitoza cu celule Langerhans

**2.Infecţii**

* Herpes sistemic
* Rubeola neonatală
* Infecţia citomegalică
* Hepatita virală
* Toxoplasmoza
* Septicemiile bacteriene
* Infecţia cu HIV
* Paludismul neonatal

**3. Leziuni toxice medulare**

* Cloramfenicol
* Citostatice
* Mezantoi

II. **Trombocitopenii prin distrugere periferică**

**1. Imunologice**

* Autoimună
* Izoimună
* incompatibilitatea trombocitară materno-fetală
* eritroblastoza fetală
* Imunoalergică la droguri

**2. Infecţioase**

* Septicemia bacteriană
* Infecţii virale
* Infecţia cu HIV
* Lues congenital
* Toxoplasmoza congenitală

1. **Prin consum crescut**

* CID
* Hemangiom gigant Kassabach-Merritt
* Tromboza de venă renală
* Sindromul de hipervоscozitate

**4. Tip “wash-out”**

* Transfuzii masive cu sоnge conservat
* Exsanguinotransfuzie

**Clasificarea trombocitopeniilor neonatale (TNN)**

I. **TNN fără hepatosplenomegalie**

1. Mediate imun

* + - Purpura trombocitopenică izoimună
    - Purpura trombocitopenică determinată de autoanticorpi materni

2. Anomalii neimunologice

* + - Infecţii
    - Asfixia la naştere
    - Tromboze vasculare
    - Malformaţii congenitale
    - Alte anomalii

**Trombocitopenii neonatale (TNN) cu hepatosplenomegalie**

Suspiciunea unei infecţii intrauterine la nou-născutul cu trombocitopenie este facilitată de o serie de manifestări asociate ca: icterul, corioretinita, anomaliile SNC, retardul creşterii, hepatosplenomegalia.

Infecţiile congenitale care se caracterizează prin aceste manifestări şi prezintă în mod comun trombocitopenie şi hepatosplenomegalie includ rubeola, boala citomegalică, sindromul de imunodificienţă cîştigată, toxoplasmoza şi sifilisul.

Infecţia diseminată cu virusul hepatic este o infecţie intrauterină; se realizează în cursul pasajului copilului prin căile genitale materne (prin expunerea directă la vulvovaginita herpetică maternă).

**Mecanismele de producere a trombocitopeniei în infecţiile congenitale sunt:**

* + - infecţia şi hipoplazia megacariocitară (rubeola, boala citomegalică),
    - hipersplenismul
    - dereglarea imună (sindromul imunodificienţei cîştigate, infecţia persistentă cu virusul Epstein-Barr) coagulopatia de consum (herpes simplex).

**II. TNN cu hepatosplenomegalie**

* Infecţii congenitale
* Leucemia congenitală
* Boala hemolitică izoimună severă
* Coagulopatia de consum
* Alte afecţiuni

**E. Trombocitopenii neonatale (TNN) fără hepatosplenomegalie**

**E1. Anomalii imunologice**

**E1.1. Purpura trombocitopenică neonatală izoimună**

TNN datorită unei imunizări în HLA B8 şi DR3 sunt prezent precoce si poate să determine nu numai accidente hemoragice perinatale, dar şi antenatale, putînd să determine şi porencefalie şi să ducă la moarte intrauterină sau la sechele foarte grave. progresele actale au permis nu numai stabilirea diagnosticului de TNN in utero, dar şi intervenţia prin adminisrarea antinatală de plachete materne iradiate şi spălate. .

**Trombocitopenia neimuna secundara la nou-nascuti.**

1. Apare in primele zile de viata
2. La prematuri
3. La copii de la mame cu pre-eclampsie.
4. La copii cu sepsi,infectie,splenomegalie,eritroblastoza,granulocitopenie.
5. Hipoxie

Tratament

Transfuzi cu masa eritrocitara cu risc de hemoragie

**Trombocitopenie imuna la nou nascuti**

**Grupa de afectiuni trombocitopenice, in care distrugere trombocitelor in uter este provocata de IgG, anticorpii antitrombocitari ,ce se formeaza la mama si trec bariera placentara.**

* Este tranzitorie
* Cu risc major de hemoragii intracraniene
* Complicatii neurologice.
* Letalitate inalta
* Se dezvolta la copii de la mame care au avut in anamneza trombocitopenie autoimuna.
* Anticorpii antitrombocitari in serul mamei pot fi prezenti sau lipsi

**Trombocitopenia autoimuna neonatala**

* Apare la fat sau la nou nascut la pasajul placentar a anticorpilor trombocitari de la mame cu forma activa si neactiva de trombocitopenie.
* La copil are loc opsonizarea trombocitelor cu dezvoltare trombocitopenie.
* Des este afectat primul copil al mamei.
* Forma medie sau grava de trombocitopenie la fat sau nou nascut poate aparea indiferent de statutul clinic al mamei.
* Apare imediat la nastere sau urmatoarele zile.
* La fat poate aparea chiar la 18-20 saptamini de sarcina.
* Clinic apare la 3-5 zile de viata si dureaza 10-60 zile.
* Hemoragile apar cind nivelul trombcitelor este mai mic de 50-109/e
* Se recomanda operatie cezariana.

**Trombocitopenia aloimună**

Pasajul transplacentar a anticorpilor materni la anticorpii tatălui pe trombocite fetale.

Clinic:Purpură,Hematom (65%),Hemoragii viscerale masive,Hemoragii intracraniene 20%

# **Diagnosticul:**

Serotipajul trombocitelor

Anamneza mamei cu trombocitopenie

Transcutanat se examinează sângele fătului cu controlul ultrasonografic.

**Complicaţii: neurologice – 20%**

**Letale– 10%**

**Hemoragii la naştere**

# **Profilaxia antenatală şi trartamentul**

1. naştere prin operaţii cezariană
2. 24 ore înainte de naştere se efectuiază trombocitoferaza mamei
3. determinarea nivelului trombocitelor în sângele fetal: dacă trombocitele<50 \* 10 la 9 se efectuiază transfuzia masei trombocitare materne (în vena periferică – 4Ig G)

***E1.2. Trombocitopenia determinată de autoanticorpi materni***

**Boala maternă asociată cu autoanticorpii IgG circulanţi**

* + - PTI cronică maternă, 80%
    - 80% din mamele trombocitopenice dau naştere la copii cu trombocitopenie;
    - 20% din mamele cu un număr normal de plachete dau naştere la nou-născuţi cu trombocitopenie;
    - TNN este LES matern

**În cadrul TNN asociate cu malformaţii congenitale se descriu:**

* Rubeola congenitală
* Trombocitopenia amegacariocitară cu aplezie de radius (sindromul TAR). Sintromul TAR caracterizată prin purpură trombocitopenică amegacariocitară asociată cu aplezie bilaterală a radiusului, cu sau fără alte anomalii congenitale.
* Anemia aplastică congenitală Farconi.

**Sindromul malformativ este prezentat de la naştere şi constă din:**

* anomalii osoase
* malformaţii viscerale
* microcefalie

Se asociază: hipostatura, retard psihic, surditate, hiperpigmentare difuză de sediu electiv la plici sau оn plete distribuite predominant pe teritoriile centrale ale corpului.

**Trombocitopenia congenitală genotipică.**

TNN însoţită de sindrom hemoragic este descrisă în trisomia 13,18 şi 21.

* Trisomia 13 (sindromul Patau şi sindromul D).
* Trisomia 18 (sindrom Edwards, sindromul E).
* Trisomia 21 (sindromul Down)
* Sindromul Kassabach-Merritt (hemangiomul cavernos).

**Asfixia la naştere**

* La nou-născuţi cu asfixie la naştere este prezentă o semnificativă prevalenţă a trombocitopeniei.

**Tulburări trombotice**

* Tromboza vaselor mari şi mici se poate asocia cu TNN fără anomalii semnificative ale coagulării plasmatice.

TNN poate apare în asociaţie cu alte condiţii heterogene care sunt:

* acidemia metilmalonică,
* acidemia izovalerică,
* acidemia propionică,
* hiperglicinemia şi sindromul de hipervîscozitate

**Diagnosticul de TNN:**

* se va cerceta o incompatibilitate în grupele plachetare paterne şi materne;
* se va cerceta aglutinarea plachetelor tatălui cu serul matern. Anticorpii liberi vor fi uneori mai uşor de pus în evidenţă după cîteva săptămîni de la naştere;
* După corectarea TNN, se va verifica grupa plachetară a copilului şi aglutinarea plachetelor sale prin serul matern.

Nou-născutul trebuie transfuzat cu plachete materne dacă există un sindrom hemoragic. Efectul IgG pe cale intravenoasă este frecvent, dar nu constant favorabil.

**Metoda invazivă de examinare a sângelui fătului din cordonul ombelical la mame cu trombocitopenie:**

1. La gravide cu TAN fătul are dezvoltată trombocitopenie – 30%
2. Trombocitopenie antenatală gravă – 10-20% din nou-născuţi ce au risc major de hemoragie intracraniană
3. Riscul implicaţiilor severe este de 3-5%

**Tratament**

La mamă: 1. Se începe imediat după confirmarea gravidităţii cu risc major

2. administrarea dozelor mici de prednizolon per os

3. Ig G i/v

Tratament post natal a nou-născuţilor:

1. Ig G i/v
2. Corticosteroizi – doze mici 1g/kg/zi 1-3 zile
3. Transfuzii de substituenţi.

**Tratamente antenatale:**

* tratatamentul netransfuzional
* transfuzii repetate de plachete in utero;
* corticoizii în doze mici şi IgG pe cale intravenoasă, administrate la mamă;

**Tratamente** netransfuzionale în hemoragia gastro-intestinală:

* + - Lavaj gastric cu apă caldă (5 ml/kg)
    - Lavaj cu soluție de Adrenalină (0.1 ml în dezolvarea 1:10000 în apa sterilă)
    - Cemitidină:
      * Ulcer activ - 5mg/kg per os fiecare 6 ore
      * Profilactic - 2,5mg/kg
      * !!! Intravenos în timp de 10 min. (preferabil infuzia de Ranitidină)
    - Ranitidină:Intravenos 500 mkg/kg fiecare 6 ore
      * Doza de saturaţie 250 mkg/kg apoi cu doza de menţinere 50mkg/kg/oră

**Transfuzii de mase trombocitare**

Se efectuiază numai când există riscul hemoragiilor

**Criteriile transfuziei profilactice a masei trombocitare:**

1. niv.tromb.< 20000 mcl indiferent de statutul clinic
2. niv.tromb.< 50000 mcl la prematuri “stabili”
3. niv.tromb.< 100000 mcl la prematuri cu SDR
4. niv.tromb.< 50000 mcl cu hemoragii
5. niv.tromb.< 50000 mcl cu procedură invazivă
6. niv.tromb.< 100000 mcl şi SCID
7. intervenţii chirurgicală pe cord cu circulaţie sanguină extracorporală, hemoragii masive.
8. Hemoragii în afecţiune cu defect cantitativ trombocitar

Scopul transfuziei: de a ridica nivelul trombocitelor > 100 000 /mcl (10-15 ml/kg)

**Măsuri de de prevenire a complicaţiilor în transfuzii**

1. Toate componentele sanguine primite de la rude de I linie trebuie testate cu raze UV
2. Eritrocitele şi trombocitele materne trbuie spălate de plasmă
3. Taţii şi rudele de sânge nu trebuie să fie donatori

**Măsuri de de prevenire a complicaţiilor în perioada neonatală**

1. Alegerea surselor optimale d sânge penru transfuzii
2. Testarea antitransfuzională la mamă şi Tată (ABO şi Rh)
3. Administrarea sângelui cu CHV- negativ
4. Preântâmpinarea aloimunizării componenţilor sângelui
5. Monitoringul devierilor metabolice la nou-născuţi în timpul transfuziei
6. La transfuzii cu volum mic - excluderea contactului cu donatorii
7. La transfuzii cu volum mare preparatul optimal – eritrocite concentrate.
8. Păstrarea sângelui nu mai mult de 5 zile în transfuzii masive, şi 6-24 ore în transfuzii mici.
9. Viteza de administrare cea mai optimă este 5ml/kg oră. La insuficienţă cardiacă viteza de administrare trebuie să fie mai mică de 5 ml/kg oră
10. Transfuzia se efectuiază cu seringă şi sistemul de filtraţie.

**Pericolele specifice hematoperfuziei în perioada perinatală**

1. Aloimunoizarea componenţilor săngelui
2. Boala “transplant –contra stăpân”
3. Supraâncărcarea circulaţiei
4. Infecţia citomegalovirală
5. Hipocalcemia
6. Hiperglicemia
7. Intoxicaţii cu citraţi
8. Trombocitopenie

**Transfuzia plasmei şi preparatelor**

Se foloseşte în profilaxie şi tratament

1. Tulburări de hemostază dobândite
2. Infecţii
3. Trombocitopenia imună
4. În hipovolemie la nou-născuţi
5. Deficitul factorilor de coagulare

**Indicaţiile plasmei proaspăt congelate.**

1. pentru terapia de substituţie în deficitul factorilor de coagulare la nou-născuţi
2. boala hemoragică
3. SCID
4. Hemoragii determinate de deficitul vitaminei K
5. Hemoragii şi proceduri invazive la nou-născuţi
6. Terapia de substituţie în deficitul proteinei C forma homozigotă
7. Terapia de substituţie în timpul transfuziilor curative
8. Când se administreză anticoagulanţii şi terapia trombolitică ca sursă de antitrombină III, sau plasminogen
9. Şoc, SCID-sindrom, terapia de urgenţă şi intensivă

**Indicaţiile crioprecipitatului concentratul factorului III**

terapia de substituţie la nou-născuţi cu hemoragii determinate de hemofilia A, deficitul factorului XIII şi hipo – dis – fibrinogemie ,hemoragii la nou-născuţi cu dereglări dobândite ale hemostaziei şi deficitul unor sau mai mulţi factori pentru ridicarea activităţii trombocitelor cu pereţii vaselor în disfuncţii trombocitare dobândite

**Zece reguli de aur pentru combaterea complicaţiilor cauzate de administrarea medicamentelor**

1.    Micşoraţi numărul administrării medicamentelor dacă este posibil până la 1-2 prize în 24 ore.

2.    La absenţa indicaţiilor absolute nu vom efectua perfuzii intravenoase cu mai mult de 1-2 perfuzoare concomitent.

3.  Nu folosiţi concomitent mai mult de 30 ml. de orice substanţă în orice seringă, care este folosită cu scop de perfuzie intravenoasă sau alimentare a nou-născutului cu greutatea mai mică de 1 kg.

4. După fiecare oră înscrieţi cantitatea de lichid perfuzat, examinând concomitent şi locul infuziei.

5. La efectuarea infuziei cu pompă peristalttică (cu valvă de reglare ) într-un volum mare cu folosirea unui rezervor mare indicat este de a plasa biureta între rezervorul de bază şi segmentul de control pentru a preveni supradozarea de volum.

6. Nu schimbaţi regimul alimentaţiei şi tratamentului de infuzie mai des de 1-2 ori în zi.

7.Nu schimabţi viteza perfuziei cu scop de a mări rapiditatea administrării altui preparat deoarece vom incorija viteza şi volumul administrării perfuziei de bază.

8. Preparatele care necesită o administrare îndelungată (mai mult de 30 min.) se vor administra cu un perfuzor separat ce va fi conectat la linia de infuzie de bază. La efectuarea unei astfel de infuzii concomitente viteza infuziei de bază nu se va schimba.

  9. Evitaţi supradozarea întâmplătoare a cantităţii de Na., folosit cu scop de dizolvant etc.

10. Administrarea preparatelor potenţial toxice sau mortale (cloramfenicolul, digixina, etc.) necesită o precauţie deosebită.

**TEMA 7: SINDROMUL DE VOMĂ SI RECURGITĂȚII ÎN PERIOADA NEONATALĂ.**

**Regurgitaţia:** este o mişcare pasivă a conţinutului gastric în esofag; este adesea considerată sinonimă cu refluxul gastro -esofagian(RGE), dar şi vărsătura poate fi un simptom al RGE.

Se diferenciază de vărsătură printr-o anamneză atentă: prin regurgitaţie se elimină cantităţi mici, fără get, care nu influienţează creşterea.

La radioscopie( fluroscopie) apare ca o mişcare de du-te –vino( "către-dinspre") a substanţei de contrast din stomac şi esofag.

**Greaţa** este o senzaţie subiectivă indusă de stimuli emoţionali sau viscerali, caracterizată printr-o dorinţă / necesitate iminentă de a vărsa. Căile nervoase pentru greaţă pot fi similare cu cele a vărsăturii, diferenţa constând în gradul stimulării sau al răspunsului:

* activare uşoară a căilor → greaţă;
* activare puternică →icnet, vărsătură.

***Corelaţiile motorii gastrointestinale ale greţei:***

* tonus gastric scăzut;
* peristaltica gastrică scăzută sau absentă;
* creşterea tonusului duadenului şi jejunului proximal, cu reflux la stomac( la unii pacienţi).

**Vărsătura** este un fenomen activ care implică mai multe evenimente ce survin simultan:

* creştere rapidă a presiunii intraabdominale şi intragastrice, secundară contracţiei diafragmului şi a muşchilor abdominali;
* coborârea diafragmului duce la eliminarea completă a porţiunii intraabdominale a esofagului şi ascensiunea cardiei( stomacul), ceea ce permite expulzia conţinutului gastric;
* pilorul se contractă şi împiedică scurgerea caudală a conţinutului gastric;
* ridicarea palatului moale şi închiderea glotei previne refluxul nazofaringian şi aspiraţia pulmonară în timpul vărsăturii.

**ICNETUL**-precede adesea vărsătura, şi este o mişcare ritmică, neproductivă, caracterizată prin contracţii spasmodice ale muşchilor expiratori simultan cu contracţie abdominală şi coborârea diafragmului.

Intergrarea varsaturii de catre SNC Vărsătura este controlată de două regiuni din bulb, distincte anatomic şi funcţional:

1. centrul emezei, localizat în formaţiunea reticulară a bulbului;

2. zona declanşată sau activată de chemoreceptori (CTZ = chemoreceptor trigger zone), localizată în aria postrema a planşeului ventricului IV.

**Centrul emezei** integrează diversele răspunsuri care survin în timpul actului de vărsătură; este localizat aproape de alţi centri care produc simptoamele asociate vărsăturii; centrul respiraţiei spazmodice , centrii inspirator şi expirator, nucleii salivatori, nucleii vestibulari, centrii bulbofaciliatori şi bulboinhibitori. Vecinătatea anatomică ajută la coordonarea răspunsurilor autonome care apar în timpul vărsăturii: respiraţie rară, rapidă sau neregulată, bradicardie, fluctuaţii ale tensiunii arteriale.

**Centrul vărsăturii poate fi stimulat:**

* de la periferie, via aferenţe vagale şi nervii
* simpatici din abdomen şi alte părţi ale corpului;
* prin impulsuri provenite din cortex;
* prin impulsuri mediate de către CTZ;

**Caile eferente sunt mediate de**

* nervul frenic, pentru muşchiul diafragm;
* nervii spinali, pentru muşchii intercostali şi muşchii abdominali;
* fibre eferente viscerale din nervul vag, pentru
* muşchii faringelui, laringelui, şi stomacului.

**Importanta clinica a varsaturii.**

1.Vărsătura poate fi privită ca unul dintre sistemele de apărare ale corpului, care serveşte la:

* înlătararea toxinelor / toxicelor ingerate accidental;
* prevenirea absorbţiei agenţilor potenţial toxici;
* protejarea intestinului de substanţe diareigenice;
* protejarea mucoasei gastroduadenale la pacienţii cu boală peptică, vărsătura putând scădea cantitatea de acid care vine în contact cu mucoasa ulcerată.

2. Există variaţii individuale importante ale pragului de provocare a emezei: unii indivizi varsă la cea mai uşoară stimulare, alţii numai după o stimulare foarte puternică.

**Abordarea clinica a varsaturii.**

1.Vărsătura este un semn important al multor boli ale sugarului şi a copilului (tab.1) ; poate fi o parte a unui complex de simptoame în: sepsis, meningită, enterită infecţioasă.

2.Vârsta pacientului la prezentare sugerează diagnosticul diferencial, ghidează clinicianul în planificarea unei evaluări diagnostice corespunzătoare din tabel.

3.La pacientul care varsă, clinicianul trebuie să vadă mai întâi dacă există complicaţii ce necesită corectare imediată (hipovolemie, dezechilibre electrolitice) şi apoi să investigheze pentru cauze specifice.

**Etiologia vărsăturilor pe grupe de vârstă**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Boli / condiţii | Nou-născut | Sugar |
| Obstrucţie tract. GI | Atrezie intestinală  Stenoza intestinală  Malrotaţia intestinului  Volvulus  Dop/ ileus meconiu  Boala Hirschsprung  Imperforaţie anală  Hernie încarcerată | Corpi străini  Malrotaţie / Volvulus  Duplicaşie tract GI  Invaginaţie  Diverticul Meckel  Boala Hirschsprung  Hernie încarcerată |
| Infecţii / inflamaţii GI | EUN  RGE  Ileus paralitic  Peritonită  Alergie (proteinele LV) | Gastroenterită  RGE  Pancreatita  Apendecita  Boala celiacă  Ileus paralitic  Peritonită |
| Boli infecţioase(non –GI) | Sepsis  Meningită | Sepsis  Meningită  Otita medie  Pneumonie  Pertussis  Hepatită  ITU |
| Boli neurologice | Hidrocefalie  Icter nuclear (kernic-terus)  Hematom subdural  Edem cerebral | Hidrocefalie  Hematom subdural  Hemoragie intracraniană  Mase: abces, tumoare |
| Boli metabolice şi endocrine | Erori metabolice înnăscute (defecte ciclu uree, tulburări metabolism, acizi organici)  Hiperplazia congenitală de suprarenale  Tetania neonatală | Erori metabolice înnăscute (galactozemie, intoleranţă la fructoză)  Insuficienţa suprarenală  Acidoză metabolică |
| Toxine / toxice |  | Aspirină  Teofilină  Digoxin  Fier |

**Chei clinice pentru diagnosticul etiologic al varsaturilor**

1. ***Vărsăturile bilioase*** la orice vârstă sugerează obstrucţie intestinală; la nou-născut şi la sugar ele pot sugera şi infecţie sistemică / EUN. Anomalii anatomice ale tractului GI care se pot manifesta cu vărsături bilioase + distensie abdominală în prima săptămână de viaţă includ: malrotaţie. volvulus, duplicaţii intestinale, atrezie intestinală, dop de meconiu /ileus meconial. hernie încarcerată, aganglionoză (boala Hirschsprung).

2. **Stenoza duodenală**. Vărsăturile sunt bilioase sau nonbilioase, după cum sediul stenozei este deasupra sau sub ampula Vater: fără distensie abdominală, imagine radiologică caracteristică.

**3. *Atrezia duodenală****:* poate cauza vărsaturi bilioase sau nonbilioase, după sediu: se asociază cu alte anomalii congenitale: mal-rotaţie intestinală, pancreas inelar, imperforaţie anală. cardiopatii congenitale, retard de creştere intrauterină, iar 30% din pacienţi au sindrom Down.

4.***SHP / membrană antrală****:* în general se manifestă cu vărsături nonbilioase şi îşi are debutul după un interval liber (2-4 săptămâni) faţă de naştere; rareori debutează în prima săptămână de viată. Se pot întâlni vărsături bilioase şi în SHP, mal ales la debutul simptomatologiei (atât debutul precoce, din prima săptămână de viaţă, cât şl vărsături bilioase la începutul simptomatologiei, au fost întâlnite, rar, in cazuistica proprie).

5.***EUN*** se suspectează când predomină vărsăturile bilioase, distensia abdominală, asociate cu prezenţa de sânge în scaun (diareea poate să nu mal apară din cauza ileusului) şi semne nespecifice de infecţie sistemică: instabilitate termică, detresă respiratorie /perioade de apnee. letargie, şoc; predomină la prematuri.

6.***Boli metabolice****.* Erori înnăscute de metabolism sunt de suspectat în orice boală acută neonatală, dar mai ales la care prezintă vărsături persistente.

7. ***Boli neurologice*** precum hemoragie intracraniană, hidrocefalie, edem cerebral se suspectează pe lângă vărsături,deficite neurologice difuze sau focale, creşterea rapidă a perimetrului cefalic. scăderea neexplicată a hematocritului.

***8. Stenoza pilorică*** (SHP): hipertrofie a muşchiului circular al pilorului care produce obstrucţia ieşirii gastrice la nivelul canalului piloric.

**Etiologie:** necunoscută; există. o incidenţă familială, astfel că 5-10%din sugarii ai căror părinţi au avut SHP dezvoltă această boală: riscul de recurenţă cel mal mare este atunci când mama a avut SHP; băieţii sunt mal frecvent afectaţi decâtfetele, iar primii născuţi este mai probabil să fie afectaţidecât fraţii următori.Modificări biologice: frecvent, alcaloză metabolică, din cauza pierderilor de H+ şl Cl- prin vărsături.

**Diagnosticul** se bazeaza pe:

* anamneză (debutul caracteristic al vărsăturilor).
* examen fizic, pe ecografie abdominală, pe determinare Astrup ± radioscopie gastrointestinală cu

substanţă de contrast (de efectuat în cazuri îndoielnice).

**Diagnostic Diferenţial**

* Vărsăturile tranzitorii- apar în primele 24ore, la n-n care au înghiţit sânge sau lichid amniotic în cursul travaliului sau la prematurii care au fost supraalimentaţi, din cauza capacităţii gastrice limitate.
* Regurgitaţiile- se caracterizează prin cantitate mică, apar imediat postprandial şi conţin lapte nedigerat, sunt fără efort şi nu afecrează curba ponderală.
* Refluxul gastro-esofagian

**Tratamentul**

* Tratamentul bolii de bază: antibioterapie, tratament chirurgical, decompresie gastrică pentru evitarea pneumoniei de aspiraţie.
* Întreruperea temporară a alimentaţiei enterale.
* Rehidratarea parenterală, în funcţie de gradul deshidratării.

!!! Conţinutul maxim de electroliţi al soluţiilor utilizate pentru rehidratare este de 20-30mEq/l sodiu, 2 mEq/l potasiu. Controlul rehidratării se face prin cântărire frecventă, urmărirea hematocritului, a electroliţilor şi a diurezei.

***Refluxul gastro - esofagian***prezintă simple regurgitări foarte frecvente în primele zile de viaţă şi coincide cu începutul alimentaţiei discontinue, în particular celei cu biberonul.

Formele cele mai simple ale RGE au o evoluţie favorabilă şi necesită măsuri terapeutice simple:

* folosirea preparatelor pentru “îngroşarea laptelui” ( formatoare de gel); măsuri poziţionale;
* preparate, care întăresc bariera tonică a sfincterului inferior al esofagului ( SIE ) cu prokinetici, care, de obicei rezolvă problemele apărute.

Fiziopatologia RGE este multifactorială: este o maladie motrică, în care simptoamele şi leziunile sunt în raport cu agresiunea acido-peptică a mucoasei esofagiene. Aceasta din urmă rezultă din “decompensarea” barierei fiziologice care asigură conţinutul cardial normal, manifestată prin: hipotonia SIE ( sfincterului inferior al esofagului); mărirea presiunii intraabdominale ( care depăşeşte bariera antireflux); hipotonia permanentă a esofagului, care se asociază deseori cu o esofagită; staza gastrică; capacitatea scăzută a esofagului de a se contracta după reflux. În apariţia RGE un rol important îi revine rezistenţei şi sensibilităţii mucoasei gastrice, la agresiunea peptică.

**Clinica RGE**

Circumstanţele apariţiei RGE mai mult sau mai puţin asociate între ele, sunt destul de evocatoare:

* de cele mai multe ori în timpul sau îndată după alimentaţii
* În decursul plînsului (creşterea tensiunii intraabdominale)
* în timpul schimbării poziţiei copilului, care favorizează refluxul
* În timpul plasării unei sonde gastrice.

**Legatura intre RGE si esofagita la nou-nascut.**

Pentru diagnosticul RGE sunt următoarele metode:

* **PH –metria esofagiană timp de 24 ore** (pentru diferencierea RGE fiziologic de cel patologic);
* **Manometria esofagiană** (pentru depistarea anomaliilor motricităţii esofagiene: hipertonie, anomalii de relaxare, dischinezii etc.)
* **Aprecierea tranzitului esofago – gastro – duadenal** (asocierea unei malformaţii cardio – tuberozitare);.
* ***Esofagogastroduodenoscopia (EGDS)*** ea permite depistarea esofago-gastritelor.

**Tratamentu RGE**

Tratamentul trebuie să fie întotdeauna numai complex şi include:

1)***Poziţia semiridicată (procliv):*** Decubitusul ventral cu un procliv de 300  este efectiv la nou-născuţii cu

RGE necomplicat оn 75% cazuri.

2)***Preparate, formatoare de gel:*** (Îngroaşă laptele), care conţin amidon (*Gelopectoza,* *Gumilk)*

3)***Măsuri dietetice:***(reducerea conţinutului de lipide accelerează vidarea stomacului copilul nu trebuie

alimentat foarte des cu cu volume de hrană mai mici);

4)***Folosirea antiacidelor, pansamentelor digestive (***efect tampon în mediul acid, scade agresivitatea peptică asupra mucoasei):

5)***Prokinetice: (***ele acţionează asupra motricităţii esofagiene, SIE şi vidării stomacului) se folosesc:

*Prepulsid (Cizaprid), Primperan (metoclopramid, cerucal ; Motilium*

6)***Utilizarea preparatelor antisecretorii: (***diminuiază secreţia ionilor H+ de către celulele parietale gastrice.: *Cimetidina (Tagamet); Azantac (Ranitidin,* *Raniplex)* – sunt utilisate оn special оn esofagitele peptice.

7)***Mopral (Omeprazol)*** – inhibitori ai pompei de protoni se va utiliza foarte recent la nou-născuţi, în special în cazul lipsei efectului de la tratamentul cu inhibitori ai H2-receptorilor.

**Tratamentul complicatiilor RGE**

* reţinerea în dezvoltarea ponderală
* restabilirea statutului nutritiv
* alimentarea prin sonda nazogastrică
* dereglări respiratorii
* monitoring
* fundoaplicaţii în cazuri grave esofagita: preparate antacide - Cimetidina (Tagamet);
* aspiraţie recidivantă

**Ruminitia**

Este un diagnostic clinic, se caracterizează prin regurgitarea fără efort /pasivă a conţinutului gastric în gură: pacienţii pot mesteca (rumega) şi reînghiţi materialul regurgitat; această regurgitare survine în timpul sau la scurt timp după masă.

**Alergia gastrointestinal**

*1. Alergia la laptele de vacă* (enteropatia indusă de LV) este o intoleranţă alimentară care apare la sugar şi în general se rezolvă pe la vârsta de 2-3 ani.

2. *Gastroenterita eozinofilă* (gastroenteropatia alergică) este diferită de enteropatia indusă de alimente;

**Diareea clasificate conditionat in 3 grupe. 1.dezinteria clinica. 2. diareile apoase. 3 . Diareile ondelungate**

**Diareile virale**

***Cauzele***:În 70 – 80% cazuri diareile sunt provocate de viruşi

* rotaviruşi
* agentul Norwalk
* enteroviruşi
* adenoviruşi

**Diarei bacteriene**

Pe prim plan în etiologia diareilor bacteriene se află Campilobacter jejuni caracteristic copiilor până la 5 ani. Pe locul Ii se află Eşerihia coli care provoacă diareea “călătorilor”, iar serotipul 0157-H7 poate provoca sindromul hemolitic – uremic. Pe locul trei se plasează Vibrionii – sunt legate de folosirea apei neprelucrate şi produselor mării.

**Diareile condiţionate de administrarea**

**Antibioticelor.** Folosirea antibioticelor poate provoca diaree tranzitorie şi cu întreruperea administrării ea dispare. Colita provocată de toxina Clostridium dificile se poate acutiza în urma administrării antibioticelor (toate antibioticele cu excepţia rifampicinei, aminoglicozidelor parenterale).

Accesul de diaree poate apărea până la 6 săptămâni după administrarea antibioticului ce se manifestă clinic de la un simplu scaun lichid până la scaun cu sânge, febră, intoxicaţie gravă, dureri şi distenzie abdominală.

**Diareea alimentara.**

1.**Sensibilitatea crescută către proteine**

**a) celiakia** – rar se întâlneşte, însă e cauza cea mai frecventă a diareilor cronice la copii.

***Patogenia***. Gliadina este o fracţia a glutenului care contribuie la afectarea intestinului subţire, se distruge epiteliul superficial, vilii devin aplatizaţi şi scurtate, criptele se hipetrofiază. Activitatea fermenţilor se micşorează considerabil.

**Clinica.** Se dezvoltă la finele lunii 9 – 10 de viaţă.

* Diareea – scaun în cantităţi mari, cu miros neplăcut – cel mai frecvent simptom .
* Se determină un retard în dezvoltare .
* Pentru copiii mici e caracteristic voma .
* balonarea abdomenului, membrele subţiri (asemănător cu păiangenul)
* deseori sunt excitabili
* rămân în creşterea , la ei se dezvoltă des anemia deficitară de fier şi rahitismul, polihipovitaminoză

***Diagnosticul***.

Diagnosticul final se stabileşte numai după biopsie. Pe fon de dietă se repetă biopsia.

***Tratamentul***. E indicată dieta ce exclude produsele ce conţin gluten (grâul, secara, ovăs). E necesar de a limita lactoza, vitaminele şi preparatele de fier pe perioada de la câteva săptămâni până la câteva luni (până la restabilirea epiteliului intestinului subţire) .

Terapia de infuzie: administrarea preparatelor proteice, emulsiilor lipidice, soluţie de glucoză 10 – 20%, corecţia BAB.

**Intoleranţa la laptele de vacă şi proteina de soja** **(enterocolita alergică)**

***Patogeneza*.** Poate apărea primar sau în urma unei enterite infecţioase. Variate schimbări ale mucoasei stomacale, intestunului subţire şi gros. 30% copii sensibilizaţi la proteina laptelui de vacă sunt sensibili şi la proteina de soja.

***Clinic***. Marea majoritate a simptomelor apar în primele 3 luni de viaţă.

* vomă şi diaree
* în caz de colită alergică e posibilă hemoragia din rect
* edeme în rezultatul pierderii masive de proteine
* uneori apare rinoree, dispnee şi exemă; se combină
* frecvent cu eozinofilie şi creşterea nivelului IgE în sânge
* anafilaxia se dezvoltă foarte rar însă prezintă pericol viaţă

***Diagnosticul***. E impiric. După excluderea alergenului alimentar dispare simptomatica clinică.

**Tratamentul**.

Deseori este de ajuns a înlătura factorul alimentar, unii copii pentru însănătoşire necesită săptămâni şi chiar luni. Pot necesita alimentaţia parenterală până la restabilirea completă a mucoasei afectate a intestinului. În caz de hipoproteinemie manifestă – administrarea i/v. a preparatelor proteice.

Manifestarile alergiei la proteina laptelui la sugari.Este cauza practic a tuturor simptomelor alergiei în perioada sugarului. E foarte important de a petrece diagnosticul diferenţiat dintre alergia la proteina laptelui, intoleranţa lactozei, şi efectele adverse legate de întrebuinţarea laptelui în cantităţimari.

**Manifestări acute:** edemul angioneurotic, urticarie, voma acută şi diaree, şoc anafilactic, hemoragie din TGI.

**Manifestări subacute:** vomă cronică, ocluzie intestinală, diaree manifestă, sindromul de malabsorbţie,hipoproteinemia cu edeme sau fără, hemoragii gastrice şi intestinale, balonarea abdomenului, dureri abdominale în formă de colucă.

**Intoleranţa către laptele matern**

***Patogenia*.** Unii copii sugaci reactivează la antigenii ce intră în componenţa laptelui matern şi în special în laptele de vacă. În acest caz e necesar de a exclude proteina laptelui de vacă din alimentarea mamei.

***Clinica***. Se dezvoltă în primele săptămâni de viaţă.

* diaree (frecvent cu sвnge)
* vomă
* excitabilitate

***Diagnosticul***. Se bazează pe datele raţiei alimentare. E necesar de a exclude infecţia. Biopsia rectală poate determina infiltrat eozinofilic.

***Tratamentul***. La etapele iniţiale e necesar de exclus laptele de vacă din dieta mamei, i se indică alimentarea cu conţinut de hidrolizat proteic.

**4 variante ale intolerantei catre lactoza.**

**1. primară sau congenitală** – în intestinul subţire lipseşte lactoza sau activitatea ei este micşorată. Prezenţa de lactoză se studiază prin intermediul bioptatelor intestinului subţire. Nivelul altor fermenţi rămâne normal. Este o maladie autosom-recisivă rar întâlnită care se determină la nou-născuţi şi copii mici alimentaţi cu amestecuri ce conţin lactoză. Semnele precoce sunt diareea apoasă dispărând cu întreruperea folosirii lactozei

**2. dobândită sau care se dezvoltă în urma unei enterite** - legată de lezarea mucoasei intestinului subţire. La vindecarea mucoasei acest sindrom dispare.

3. la nou-născuţii maturi sau prematuri posibilitatea hidrolizei lactozei în primele câteva săptămâni e limitată. Nu apare nici odată la copii alimentaţi la sân.

**4. tardivă** – în urma micşorării progresive a activităţii lactozei în intestinul subţire. Clinic apare balonarea

abdomenului, meteorism, senzaţie de disconfort, greaţă, diaree după folosirea amestecurilor ce conţin lactoză .

**Intoleranţa către glucide – cauză frecventă a diareilor la copii**

***Patogenia***. E legat de activitatea micşorată a fermenţilor: amilazei cavităţii bucale, lactazei, zaharozei, izomaltazei, glucoamilazei intestinale. Starea dată poate fi congenitală sau dobândită şi duce la insuficienţa glucidelor.

***Clinica*** : diaree , vomă , meteorism ,dureri în formă de colice abdominale, sânge оn masele fecale de regulă absent

***Diagnosticul***.

Determinarea pH a scaunului şi produselor de descompunere a lactozei şi fructozei (micşorareapH mai mic de 5 şi prezenţa produselor de descompunere permit de a suspecta insuficienţa dizaharidelor. Biopsia – în cazuri excepţionale

***Tratamentul***.

Limitarea administrării de glucide (iaurtul şi caşcavalul uşor se asimilează chiar în intoleranţa lactozei) dacă un timp îndelungat a fost exclusă lactoza în dietă se adaogă calciu. Diaree persistenta la copii sugari.

***Patogeneza***. La unii copii sugari se întâlnesc unele defecte specifice ale pancreasului, ficatului, intestinului, servind drept cauză a diareilor persistente. Cu regret, cauza diareilor persistente la mulţi copii rămâne neidentificată. Se presupune că în patogeneza diareei pot avea loc următori factori:

* lezarea mucoasei intestinale de un agent infecţios sau
* alergic neidentificat
* distrofia în caz de combinare cu dereglarea proceselor
* de absorbţie şi lezarea mucoasei intestinului subţire
* regenerarea îndelungată a mucoasei afectate în
* combinare cu insuficienţa mecanismelor imune de apărare
* nu este exclusă originea autoimună a patologiei.

***Clinica***:

* forma gravă a diareei poate dura chiar la indicarea terapiei parenterale
* voma, diaree fără sânge
* pierderea de lichide, electroliţi, proteine poate fi manifestă şi pot duce la deshidratare, acidoză, hiponatriemie, hipokalemie, hipoalbuminemie, edeme
* distrofie severă

***Diagnosticul***:

* examenul bacteriologic al maselor fecale, urinei, sângelui
* examinarea maselor fecale la sângele ocult, leucocite determinarea pH, produselor de descompunere a zahărului, examinarea la ouăle de helminţi şi protozoare
* examinarea funcţiei ficatului şi rinichilor
* examinarea sudorii la mucoviscidoză
* examinarea statutului imun
* biopsia intestinului subţire şi sigmoidoscopia
* examenul radiologic al tractului gastrointestinal superior cu contrast .

***Diagnosticul diferenţial***

|  |  |
| --- | --- |
| Diareea acută | Scaunul mai mult de 3 ori în zi, fără sânge |
| Holera | Diaree cu deshidratare manifestă în prezenţa epizodului de holeră, sânge în scaun |
| Dizenteria | Scaun cu sânge |
| Diareea persistentă | Diareea mai mult de 14 zile |
| Diareea cu malnutriţie | Diaree cu malnutriţie pronunţată |
| Diareea pe fon de antibioticoterapie | Diaree după o cură de tratament antibacterial administrat per os |
|  | Scaun cu sânge, abdomen mare, nelinişte pronunţată cu paliditatea pronunţată a tegumentelor |

***Tratamentul***. Terapia simptomatică. În majoritatea cazurilor e necesar de a efectua terapia parenterală.

**Semne de deshidratare moderată sau manifestă:**

* excitabilitate
* somnolenţă sau dereglări de cunoştinţă, ochii afundaţi,
* plica cutanată încet revine la normal
* setea (bea bine sau prost)
* sânge în scaun
* semne de hipotrofie
* mărirea dimensiunilor abdomenului, abdomenul balonat

**TEMA 8 : MALFORMAȚII CONGENITALE A CORDULUI**

MCC sint consecintele actiunei diferitor factori nocivi in perioada embrionara de dezvoltare a fatui de la 2 saptamini pina la 3 luni de gestatie. Frecvenţa MCC este de până la 30% din totalul malformaţiilor.

Tratamentul anomaliilor congenitale cardiace poate fi numai chirurgical.  
 Mulţumit succeselor chirurgiei cardiace s-a făcut posibila reconstructia chirurgicala complexa a MCC anterior inoperabile. În aceste condiţii sarcina de baza in organizarea ajutorului copiilor cu MCC este diagnosticul precoce si acordarea ajutorului calificat in clinica chirurgicala.

**Incidenţa**

Cauza de baza a manifestăriolor clinice cardiovasculare în perioada neonatală o constitue MCC ( A Ib ).

1% Din nou-născuţi suferă de MCC ( A Ib).

În fiecare an aproximativ 40.000 de nou-născuţi se nasc cu MCC ( A Ib ).

13.000 ( 1/3 ) necesită suport terapeutic şi chirurgical la naştere. ( IIAb )

**Etiologia**

Principalele cauze nasterii copiilor cu MCC sunt:  
- anomalii cromozomiale - 5%  
- mutaţia unui gen- 2-3%  
- actiunea factorilor externi (alcoolismul părinţilor,administrarea medicamentelor,suportarea infecţiilor virale în timpul sarcinii, etc) -1-2%  
- moştenire poligena-multifocală - 90%

PE linga factori etiologici se evidentiaza si factori de risc pentru nasterea copiilor cu MCC. Acestea include:  
> varsta mamei  
> Boli endocrine la soţi  
> Toxicoza si eminenta de avort spontan in I trimestru al sarcinii  
> moarte antenatala in anamneza   
> prezenta copiilor cu malformaţii congenitale la cele mai apropiate rude.  
 Aprecierea cantitativa a riscului de a avea un copil cu MCC în familie poate efectua doar geneticianul, dar pentru a da o estimare preliminară şi a trimite părinţii la consultatie medico-biologica pote şi ar trebui să faca fiecare medic.

**Imediat dupa nastere**

Încetarea aprovizionarii placentei cu singe (marirea rezistentei vasculare sistemice,scaderea debitului sanguin prin vena cava inferioara, închiderea canalului venos)   
• Nivelarea atelectaziei pulmonare fiziologice, scaderea rezistentei vasculare pulmonare, creşterea fluxului sanguin pulmonar,inceperea oxigenarii plămânilor   
• Închiderea canalului arterial (12-24 de ore)   
• Creşterea fluxului sângelui oxigenat în atriul stang din venele pulmonare   
• Închiderea foramenului oval.

**Clasificarea**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| MCC cu cianoza | -Boala Follot  -Trunchi arterial comun  -Drenaj anormal total al venelor pulmonare  -Boala Ebstein | -Transpozitia vaselor magestrale  -Atrezia valvei tricuspide  -Atrezia valvei pulmonare  -Boala Fallot cuatrezia arterei pulmonare  --Boala Ebstein severa |  |  |  |
| MCC fara cianoza | -Defectul septului ventricular  -Defectul septului atrial  -Persistenta canalului Botalov  -Comunicarea artioventiculara  -Fereastra aortopulmonara | -Coartatia aortei  -Stenoza aortei  -Intreruperea arcului aortic  -Hipoplazia inimii stingi |  |  |  |

**Tulburările hemodinamice în MCC**

În funcţie de starea circuitului mic ,in organismul bolnavului cu MCC se observa urmatoarele dereglari patologice:  
• În prezenţa cresterii fluxului sanguin in plamani (MCC fara cianoza cu sunt arteriovenos) are loc dezvoltarea hipervolemiei si hipertenziei in circuitul mic;

În prezenţa micsorarii fluxului de singe in plamini(malformatii cianotice cu sunt venoarterial) la bolnav se dezvolta hipoxemia.

**Diagnosticul MCC**

Date clinice-prezenta/lipsa cianozei,insufucientei cardiace,sufluri,pulsatii,perfuzia tesuturilor

Radiografic – aprecierea schimbarii formei,pozitiei si dimensiunilorcordului si a vaselor magistrale

ECG – aprecierea dereglarilor de ritm

Ecocardiografia –permite de a determina dimensiunile si localizarea defectului

Doppler cardiografia în culori – direcţia fluxului sanguin.

Cateterizarea cordului –la n-n se efectueaza foarte rar

**Suflul sau murmurul cardiac: Punctele de auscultaţie ale cordului la nou-nascuti**

Aria mitrală

Aria aortica

Aria ventriculară

**Aria pulmonară**

**Aria tricuspidală**

**Elemente de caracteristică a unui suflu cardiac**

**Momentul producerii suflului în raport cu ciclul cardiac (“timing”)**

* Sufluri:
* sistolice
* diastolice
* continue
* Intensitate (pentru cele sistolice 6 grade de intensitate după Levine)

Localizarea (focarul maxim de intensitate în raport la reperele toracice)

* Durata (este mai important momentul debutului suflului decât durata)
* Frecvenţa (tonalitatea)
* joasă
* medie
* înaltă

Forma (aspectul înscrierii grafice a variaţiilor de intensitate)

* Sufluri:
* crescendo
* crescendo-descrescendo
* descrescendo
* în platou

**Calitatea (timbrul)**

* Iradierea din focarul maxim
* Modificări aduse de respiraţie
* Răspunsul la diverse manevre (schimbarea poziţiei.

**Caracteristica suflurilor**

* Sistolic apare între zgomotul 1 şi 2
* Diastolic apare între zgomotul 2 şi 1
* Suflu continue – începe în sistolă şi continue în diastolă

**Intensitatea suflului**( IAb )

* Gradul 1 – abia perceptibil
* Gradul 2 – se percepe moderat
* Gradul 3 – se percepe tare, nu se propagă
* Gradul 4 – se percepe tare, însoţit de tril, se propagă în alte puncte de auscultaţie
* Gradul 5 – se percepe tare la auscultaţie şi uşor la palpare
* Gradul 6 – se percepe tare la auscultaţie şi la palpare şi cu stetoscopul la distanţă

Sufluri patologice se consideră gradul 4-6, diastolice, continue şi suflurile gradul 1-3 în asociere cianoză, dispnee, modificări la R-grafie, insuficienţă cardiovasculară, galop. ( IAb )

***R-grafia*** – schimbarea formei, poziţiei şi dimensiunilor cordului şi a vaselor magistrale, majorarea indexului cardiotoracic:

ICT = A+B ﹤ 60% C

conturul lateral drept – linia mediană

conturul lateral stîng – linia mediană

diametrul cutiei toracice

ICT -60-65- majorare uşoară

ICT -65 -70 - moderată

ICT -75 şi mai mult marcată

ECG semne de hipertrofie, devierea axei şi schimbări de repolarizare.

Fiziologia

Flux de singe sistemic si pulmonar echilibrat

**Flux pulmonar micsorat:**

* **hipoxia**
* **Sat <75%**
* Sat=70-80%

**Flux pulmonar marit:**

* **insuf.cardiaca congestiva**
* **Hipertensiune pulmonara**
* **Sat >85%**

**Cianoza**

Apare la valori mai mari de 50g/lale Hb in singele arterial,scaderea PO2 mai mult de 75-85%,policitemia(Ht>45%)

Nuanta:-albastrie in Tetrada Fallot

-zmeurie in stenoza arterei pulmonare, Boala Ebstein

-violeta in transpozitia vaselor magistrale,cauze extracardiace(hernie diafragmala,emfizema lobara)

**Cianoza(localizarea)**

-Periferica(acrocianoza)-instabila,cauza este disfunctia vasculara; scaderea fluxului in capilare.PO2,SaO2-norma.

La sanatosi-reactie vasculara la frig.

In insuf.cardiaca(scaderea ejectiei cardiace)-sepsis,insuf.suprarenala.

Centrala(generalizata)-schimbari in transportul O2

**-MCC cu sunt dreapta-stinga:**

a)atrial-stenoza pulmonara critica,atrezie tricuspidiana,boala Ebstein

b)ventricular-tetrada Fallot,atrezie pulmonara,ventricul unic si obstructie a fluxului pulmonar

c)vase mari-TVM si DSV,trunchi arterial comun,persistenta circulatiei fetale-HTPP.

-Insuf.cardiaca(scaderea ejectiei cardiace)

-Patologie pulmonara(atrezia choanelor nasale,pneumonii,atelectazii,pleurezii,pneumotorax)

-Dereglari in strucrura Hb(methemoglobinemia)

**Cianoza(intensitatea)**

Depende de SaO2 al singelui pulmonar:

->85%-surplus de flux pulmonar

-70-85%-flux pulmonar echilibrat

-<70%-flux pulmonar scazut

1)flux pulmonar propriu(gradul de stenoza arterei pulmonare)

2)compensarea fluxului arterial pulmonar(mcc ductal dependente:artezia arterelor pulmonare s.A.)

Depende de calitatea amestecarii fluxilui sanguin sistemic si pulmonar(MCC combinate cu dereglari de amestec sanguin:TVM,ventrilul unic,hipiplazia inimii stingi)

**Cauzele cianozei in MCC**

1.Şunt veno-arterial drept-sting(comunicari intracardiace si intraductale,stenoza arterei pulmonare).

2.Ventricul unic(flux sanguin combinat sistemic si pulmonar)

3.Staza venoasa pronuntata in plamini in caz de insuficienta inimii stingi(stenoze aortale si mitrale)

Algoritmul de diagnostic in cazul unui n-n cu cianoza.

**Cianoza**

**centrala periferica**

**Test hiperoxie**-FiO2 100% timp de 5-10 min

PaO2<75 mmHg PaO2 variabila PaO2>150 mmHg

(cauze cardiace) (cauze extracardiace)

Rg.toracica HTPP,TVM,b.Ebstein Alterarearap.V/P

ECG staza venoasa pulmonara hipoventilatie

hipoplasia inimii stingi alveolara

**Tactica medicală:** Monitorizarea saturaţiei în oxigen pre- şi post- ductale.

Saturatia pre-ductală se monitorizează la măna dreapta, iar gazul sanguin pre-ductal se recoltează la nivelul arterei radiale drepte. Saturatia post-ductala se monitorizeaza la oricare picior, iar gazul sanguin post-ductal se recolteaza la nivelul arterelor ombilicale sau tibiale posterioare.

**Procedura monitorizării saturaţiei oxigenului pre- şi post-ductale.**

Sunt necesare doua pulsoximetre pentru a evalua saturaţia pre- şi post-ductal. Dacă nu sunt disponibile doua monitoare, măsuraţi întîi saturatia la nivelul mîinii drepte (pre-ductal) timp de cîteva minute, înregistrati valorile obţinute si apoi mutaţi sensorul la oricare dintre picioare (post-ductal) pentru cîteva minute si înregistrati saturaţia. Dacă diferenţa de saturaţie este mai mare de 10% între cele doua poziţii în oricare sens, adică saturaţia pre-ductală este cu 10% mai mare sau 10% mai mica dedat saturatia la nivelul piciorului.

**Nu exista sunt dreapta-stanga la nivelui canalului arterial**-saturatia la nivelui mainii drepte si este *aproape egala cu cea* de la nivelui piciorului.

**Există sunt dreapta-stanga la nivelui canalului arterial** - saturatia la nivelui mainii drepte este cu *10% mai mare (sau mai mult)* decat saturatia la nivelui piciorului.

**Şunt dreapta-stanga la nivelui canalului arterial si foramen** **ovale** - vaiorile saturatiei la nivelui mainii drepte si a piciorului sunt aproape egale, dar ambele sunt *scazute fata de normal.*

**Şunt dreapta-stanga la nivelui foramen ovale** - valorile saturaţiei la nivelui mîinii drepte şi al piciorului sunt aproape egale, dar ambele sunt *scazute fata de normal.*

**Insuficienta cardiac (manifestari clinice de baza)**

* Cardiomegalia
* Tahicardia
* Ritm de galop sau alt tip de dereglari de ritm
* Suflu
* Prezenta edemelor
* Hipotrofie cardiogena
* Insuficienta inimii stingi-dispnee,alaptare dificila.”plamini umezi”
* Insuficienta inimii drepte-hepatomegalie,edeme,dilatarea venelor gitului

**Schimbarile hemodinamice in insuficienta cardiaca**

* FC
* Dimensiunii diastolice a ventricului
* Presiunei diastolice
* Presiunii in atrii
* Rezistentei vaselor circulatiei mari
* Fluxului sanguin sistemic

**Mecanizme compensatorii in insuficienta cardiaca**

* Marirea FC:
* -mecanismul Franc-Starling(inbunatatirea contractilitatii si ejectiei cardiace)
* -Activarea sistemului nervos simpatic(simpaticotonusului,activarea sist.renin-angiotenzin)
* Majorarea 2,3-difosfogliceratului
* Hipertrofia miocardului

**Cauzele insuficienteicardiace la n-n**

* Disfunctia miocardului(asfexie,sepsis,
* hipoglicemie,miocardite)
* Supraincarcare cu presuine(stenoza aortei,coartatia aortei,hipoplazia inimii stingi)
* Supraincarcare volumetrica(la nivel de vase)
* Aritmii:-tahiaritmii(supraventriculare,fibrilatii)
* -bradiaritmii(bloc AV complet)

**Cinci pasi in stabilirea diagnosticului de MCC**

* MCC cu sau faracianoza
* Analiza datelor clinice(tabloul clinic,tonul II,suflu,Rg.cutiei toracice,ECG)
* Identificarea tipului de MCC
* Diagnostic diferential in prezenta semnelor comune
* Initierea tratamentului

Canal atrioventricular complet(MCC fara cianoza cu marirea fluxului pulmonar:defect septului atrial primar, defect septului ventricular,insuf.valvelor mitrale si tricuspide)

* Trunchi arterial comun
* normal
* truncus
* Drenaj anormal total al venelor pulmonare

Efectul hemodinamic de baza-dificultatea ejectiei din ventricolul drept

* Stenoza valvei arterei pulmonare
* Tetrada Fallot
* Atrezia valvei pulmonare+defect septului ventricular
* Atrezia valvei pulmonare fara defect septului ventricular
* Atrazia valvei tricuspide

Tetrada Fallot(MCC cu sunt drept-sting, Stenoza valvei arterei pulmonare,dexrtapozitia aortei,hipertrofia VD,defect septului ventricular)

Atrezia valvei pulmonare+defect septului ventricular(MCC cu sunt drept-sting:artazia trunchiului pulmonar,defect septului ventricular,comunicare aorto-pulmonara).

**Tactica**

**MCC nonductal dependente cu cianoza**

La necesitate intubarea endotraheală sau SPAP cu O2 -100% cu menţinerea SO2 – 75-85%

Corecţia BAB

Administrarea Inotropelor- dopamina

Corecţia dereglărilor de ritm

Consultaţia cardiochirurgului pentru aprecierea tacticii chirurgicale

**MCC ductal dependente cu cianoză**

Majorarea fluxului sistemic şi pulmonar

Administrarea de o2 de 100% pentru menţinerea So2 – 80%

Administrarea PGE1 pentru menţinerea deschică a ductului Batalov

Doza iniţială 0,05- 0,1 mcg/kg//min în caz că nu este efect de magorat doza pînî la 0,2-0,4 mkg/kg/min

Corecţia dereglărilor de ritm

Consultaţia cardiochirurgului pentru aprecierea tacticii chirurgicale

***MCC ductal dependente fără cianoză***

La necesitate intubarea endotraheală sau SPAP pentru menţinerea SO2 – 80%

Suportul respirator

Administrarea PGE1 pentru menţnerea deschis a ductului Batalov

Administrarea inotorpelor după necesitate Dopamină şi Digoxină

Doza de atac 0,035 mg/kg/24 ore, doza de susţinere ¼ din doza de atac.

Corecţia dereglărilor de ritm

Consultaţia cardiochirurgului pentru aprecierea tacticii chirurgicale.

***MCC nonductal dependente fară cianoza***

La necesitate intubarea endotraheală sau SPAP pentru menţinerea SO2 – 80%

Suportul respirator

Corecţia dereglărilor de ritm

Pentru inchiderea precoce a ductului Batalov la prematuri (sub 2500 gr) este indicata administrarea indometacinei i\v sau iboprufenului per os .

Consultaţia cardiochirurgului pentru aprecierea tacticii chirurgicale.

**Profilaxia** .Consultarea geneticului a cuplurilor ce au cazuri în familie de Boli cromozomiale şi eriditare. Aprecierea A-fetoproteinei de min 3 ori pe perioada sarcinii .Aprecierea la USG a malformaţiilor congenitale pe perioada sarcinii cu determinarea tacticii ulterioare a conduitei sarcinii.

**TEMA 9: DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL ICTERULUI NEONATAL**

**Icterul neonatal** se manifesta prin coloratia in galben a tegumentelor, sclerelor, si mucoaselor causata de acumularea bilirubinei in tesuturi, insotita de cresterea bilirubinei totale in single nou nascutului de 50-70 mcmol/l.

Fiecare caz trebuie investigat pentru a exclude o etiologie cu o morbiditate semnificativa .

Debuteaza mai devreme de 36 ore de la nastere. Se manifesta prin: incompatibilitate Rh- factor, ABO, anemie hemolitica cu Hb mai joasa de 170 g/l la nastere, reticulocite > 8-10, bilirubina totala > 65-85 mcmol/l pe ora. Icter clinic persistent pe fon palid la nou nascut, splenohepatomegalie. Semne clinice associate: letargie, tulburari de alimentatie, tulburari neurologice. Acest tip de icter necesita tratament.

**Icterul la nou nascutii prematuri -** apare frecvent, aproximativ in 90% cazuri. Icterul prematurului trebuie tratat la un nivel mai scazut al bilirubinei, decit la nou nascutii la termen,

**Icterul fiziologic:** o entitate benignă, tranzitorie, apare la nou-născuţi după un interval liber de 2- 3 zile; lipsesc semnele clinice de alertă (hepato-splenomegalie), urmele sunt clare, testele funcţionale hepatice sunt normale, valorile Bi sunt de 70-100 mkmol/l. Durata este de maximum 14-21 zile.Valorile bilirubinei depăşesc rar 250 mkmol/l, cînd sunt factori asociativi diverşi: travaliu prelungit, hipoxie, deficit de factori antioxidanţi (vit. E). De obicei nu necesită nici un tratament .

**Icterul patologic:** debutează mai devreme de 36 h sau în a-2-a săptămînă de viaţă, icter clinic persistent peste 8-10 zile la nou-născutul la termen şi peste 21 de zile la nou-născutul prematur, hepatosplenomegalie, concentraţia serică a bilirubinei creşte cu mai mult de 8,5 mmol/l oră sau 85 mmol/zi, putînd să depăşească 320 mmol/l.

Semne clinice asociate: letargie, tulburări de alimentaţie, tulburări neurologice decurg ondulant (icterul tegumentelor şi mucoaselor creşte), dinamica creşterii bilirubinei e mai mare 171 mmol/l la a 2-a zi, valorile maximale ale bilirubinei indirecte în următoarele zile depăşesc nivelul de 205-222 mmol/l, nivelul maxim al bilirubindiglucuronidei – mai mare de 25 mmol/l.

**Care pot fi consecintele unui icter patologic** : Rareori cantitati mari de bilirubina se acumuleaza in singe si determina leziuni cerebrale, asociate cu pierderi ale auzului, retard mental si tulburari de comportament.

**Reguli de examinare a unui copil cu icter :**

* Aprecierea icterului se face intodeauna la lumina naturala
* Absenta icterului nu inseamna absenta hiperbilirubinemiei
* Evaluarea vizuala a bilirubinei in functie de gradul de icter poate duce la erori, mai ales la copiii cu nuanta pielii mai intens pigmentata
* Coloratia tegumentelor va fi apreciata in conformitate cu Diagrama Kramer pentru aprecierea progresiei cefalocaudale a icterului neonatal si intensitatii lui.

***Metabolismul bilirubinei***

***Etape****:*

* Formarea bilirubinei la nivelul sistemului reticulo-histiocitar (SRH) din ficat, splină, măduvă osoasă.
* Transportul bilirubinei în sânge
* Metabolismul hepatic al bilirubinei
* Excreţia bilirubinei în intestin

**Transportul bilirubinei în sânge**

* Bilirubina neconjugată (formată la nivelul SRH) este preluată de plasmă şi trasportată la ficat.
* bilirubina neconjugată formează complexe cu serum albuminele.

**Metabolismul hepatic al bilirubinei** **cuprinde 4 etape:**

* captarea bilirubinei de către hepatocit
* transportul intrahepatocitar
* glucurono – conjugarea
* secreţia hepatocitară a bilirubinei conjugate.

**Icterele neonatale cu bilirubină neconjugată**

**1. Anamneza**

* momentul apariţiei icterului (faţă de naştere)
* **icterele hemolitice/ictero-anemiile hemolitice prin izoimunizare apare din prima zi de viaţă**.
* **icterul fiziologic apare la 48 ore de la naştere**.
* dacă icterul debutează după 2-3 zile de la naştere **NU** există risc de icter nuclear
* Icter prelungit (icter persistent) 7-10 zile la n-n la termen
* persistenţa icterului după 14 (21 zile) la prematur
* **Icterele neonatale cu bilirubină neconjugată**

**2. Examen clinic**

* se evidenţiază la: conjunctive, mucoasa palatului dur, sublingual, tegumente.
* **când icterul apare în primele 24 – 36 ore de la naştere (sau de la naştere) = icter patologic (evoluţie severă)**
* Se vor cerceta:
* **semne de hemoliză patologică**: paloare, edeme generalizate, ascită, hepato-splenomegalie, hemoglobinurie (urină roşie)
* **semne de infecţie**, semne neurologice (hipotonie, hipertonie)
* **culoarea scaunelor, a urinii**

**Examene paraclinice**

grup sanguin AB0, Rh la mamă şi copil

test Coombs direct

bilirubinemie:

* + totală
  + bilirubină indirectă
  + bilirubină directă

la nou născut = 12 mg %

la prematur = 15 mg %

**Se va stabili tipul de bilirubinemie**

**conjugată**

**neconjugată** (indirectă) (BI)

**Se va stabili durata/severitatea icterului**

* **hiperbilirubinemie neconjugată tranzitorie**
* **hiperbilirubinemie neconjugată severă sau prelungită**
* **Hiperbilirubinemii neconjugate tranzitorii neonatale**
* (ictere tranzitorii neonatale cu urini clare) apar ca urmare a efortului nou născutului de adaptare la condiţiile vieţii extrauterine

**1. Icterul simplu (comun) fiziologic al nou născutului la termen**

apare la 60 – 70% din nou născuţii la termen

apare în a 2 – 3 zi de viaţă

**Caracteristici**

apare la 24 – 48 ore de viaţă a nou născutului

evoluţie benignă cu ameliorare în 7 – 10 zile

urini clare

**NU** hepatosplenomegalie

stare generală bună

bilirubină neconjugată: valori 3 – 5 mg % (nu depăşeşte 12 mg % la nou născut)

**NU** anemie

**NU** eritroblastoză

**Cauze**

* ↑ producţia de bilirubină (prin distrugerea eritrocitelor mature circulante)
* afectarea captării bilirubinei din serul sanguin de către celula hepatică
* deficit parţial, temporar al glucuronoconjugării (scăderea glucuronotransferazei)
* creşterea circulaţiei enterohepatice a bilirubinei

**2. Icterul prematurului**

Se realizează prin exagerarea icterului simplu neonatal.

* producţia de bilirubină crescută (deficitul de vitamina E accentuat la prematur → hiperhemoliză mai accentuată)
* capacitatea de fixare plasmatică a bilirubinei este scăzută prin deficit de albumină (creşte riscul de icter nuclear pentru aceleaşi valori ale bilirubinei neconjugate)
* captarea hepatică, glucuronoconjugarea şi excreţia bilirubinei în căile biliare mai deficiente faţă de nou născut la termen
* condiţii circulatorii particulare (sustrag ficatului o parte din bilirubina neconjugată circulantă

**Alţi factori ce intervin**

hipoxia

hipoglicemia

acidoza

postul prelungit

infecţiile

medicamente

transfuzii de sânge

nutriţie parenterală totală

Intensitatea icterului maximă în a 6-a zi de viaţă

Bilirubină = 15 – 20 mg %

Durata 14 – 21 zile

Risc de icter nuclear

**Hiperbilirubinemii neconjugate severe (prelungite)**

Se descriu:

* + ictero – anemiile hemolitice prin distrugere exagerată a eritrocitelor
  + icterele infecţioase
  + hiperbilirubinemia familială neonatală tranzitorie ( sindromul Lucey – Driscoll )
  + icterul prin inhibitori din laptele matern
  + icterul indus de medicamente
  + diabetul zaharat matern, diabetul zaharat gestaţional
  + stenoza hipertrofică de pilor, ileus meconial, pancreas inelar, boala Hirschsprung)
  + alte cauze: hipotiroidia, galactozemia, tirozinemia, intoleranţa ereditară la fructoză
  + hiperbilirubinemiile neconjugate genotipice
    - sindromul Crigler – Najjar (tip I. si II.)
    - colemia familială Gilbert.

**1. Ictero – anemiile hemolitice prin distrugere exagerata a eritrocitelor**

* Malaria hemolitica a N-n prin izoimunizare în sistemul Rh reprezintă cauza cea mai frecventă de icter patologic cu bilirubină neconjugată la N – n (mai rar hemoliză în sistemul Duffy, Kell, Lewis, MNS, S, Kidd)

**Icterul hemolitic prin incompatibilitate Rh apare în cadrul unei sarcini în care mama este Rh - negativă iar fătul este Rh – pozitiv**

* Hematiile fetale ajung în circulaţia maternă prin intermediul placentei şi determină formarea de anticorpi anti Rh
  + anticorpii transferati fatului determină reacţie antigen – anticorp ce determină **: hemoliza, icter, tromboze, edeme**.

**Diagnosticul icterului hemolitic prin incompatibilitate Rh are 2 etape**

**a) diagnosticul antenatal (prenatal)** au importanţa :

* Rh mamei
* Rh soţului
* antecedente obstetricale patologice ale mamei: avorturi, nascuti vii cu anasarcă feto – placentară sau copii morţi, ictere grave, anemie hemolitică, transfuzii de sânge Rh – pozitive
* amnioscopie după 30 săptămâni de gestaţie

**b) diagnosticul postnatal**

* simptomatologia este în concordanţa cu intensitatea fenomenelor imunologice
* pot fi prezente una din formele clinice:

**anemia hemolitica**

**icterul grav al N – n**

**anasarca feto – placentară**

**a) anemia hemolitică**

Se manifestă cu: - stare generală bună

* icter uşor în primele 2 zile de viaţă (comprimarea tegumentelor frunţii prin presiune digitală determină culoarea alb – gălbuie a pielii)
* icterul se remite după 4 – 5 zile de la debut şi apare o paloare cutaneo – mucoasă
* în formele grave poate apare hepato-splenomegalia.
* **b) icterul grav al N – n**

Stare generală influenţată- icter

* hepato-splenomegalie
* paloare + edeme la membrele inferioare sau extinse

**Icterul hemolitic prin incompatibilitate ABO**

* determină forme benigne de icter hemolitic
* cel mai frecvent 0 ( I ) – A ( II ); 0 ( I ) – B ( III )
* boala hemolitică poate apare la primul născut dar şi la următorii
* stare generală bună
* **icter – în primele 24 de ore de viaţă, intensitate medie, tenta rubinie**
* rar se asociază cu anemie gravă, anasarca feto-placentară

**Ictere hemolitice constituţionale**

Pot fi determinate de:

* + anomalii eritrocitare (sferocitoza ereditara, eliptocitoza, stomatocitoza)
  + enzimopatii eritrocitare: se datoresc alterării glicolizei eritrocitare (deficit de G – 6 – PD, deficit de piruvatkinaza, deficit de levokinaza)
  + hemoglobinopatii
  + talasemiile

**Ictere hemolitice dobândite**

* prin hipovitaminoza E
* administrare de vitamina K
* hipoglicemie.

**2. Icterele infecţioase**

**Etiologie :** infecţii virale, bacteriene, parazitare

**Clinic:** semne de infecţie neonatală gravă la care se adaugă icterul ce apare mai mult sau mai puţin precoce **.**

**Cauze:**

* + - hiperhemoliza
    - captarea redusă
    - excreţia hepatică redusă

**Tratament:**

* antibiotice cu spectru larg
* corectarea tulburărilor metabolice (acidoza, hipoxia, hipotermia,hipoglicemia)
* perfuzii cu albumină umană
* fototerapie
* exsanguinotransfuzia (scad BI)

**3. Hiperbilirubinemia familială neonatală tranzitorie (sindromul Lucey - Driscoll)**

* N-n prezintă icter (hiperbilirubinemia neconjugată severă) în primele 4 zile de viaţă
* icterul diminuă spontan în săptămâna 2 – 3 de viaţă
* pot face icter nuclear (dacă nu se face exsanguinotransfuzie)
* Cauza: steroid derivat din progesteron (pregnan 3- alfa, 20 alfa diol )
* **Explicaţia: inhibiţia activităţii glucuronil – transferazei (pe ficat de şobolan) de către serul sanguin de la copiii cu icter şi de la mamele neicterice**

**4. Icterul prin inhibitori prezenţi în laptele matern** - 1 –2 % din N-n prezintă acest tip de icter

**Cauze**: prezenţa în laptele de femeie a:

* izomer neobişnuit al unui steroid natural din laptele matern (pregnan 3 – alfa 20 beta diol) ce inhibă activitatea glucuronil transferazei în vitro
* lipaza – crescută
  + se eliberează din l.f. cantităţi mari de acizi graşi care interferă cu: captarea, legarea intracelulară, conjugarea bilirubinei
  + acizi graşi liberi din plasma sugarilor alimentaţi natural, pot determina deplasarea bilirubinei din legătura cu albumina
* existenţa în l.f. a unei beta – glucuronidaze (determină deconjugarea bilirubinei, creşterea reabsorbţiei intestinale, creşterea încărcării cu bilirubină indirectă care este returnată în ficat prin circulaţia enterohepatică)

**Clinic**:

* debut din prima săptămână de viaţă (early – onset jaundice) sau
* debut “tardiv” din a 5 zi de viaţă (breast milk jaundice)
* bilirubina crescută până la sfârşitul primei săptămâni de viaţă şi atinge un nivel maxim al BI = 10 – 27 mg % la sfârşitul celei de a 2 săptămâni de viaţă
* G = N
* teste hepatice = normale
* urina = N
* scaune = N
  + Dacă se întrerupe l.f. icterul scade în 2 –3 zile
  + Reluarea l.f. determină creşterea bilirubunei I la 1- 3 mg%

**5. Icterul indus de medicamente**

* vitamina K3 (determină hemoliza la sugari)
* novobiocina (inhibitor necompetitiv al glucuronil transferazei)
* salicilaţii, diazepamul, cafeina, furosemidul, digoxinul, hidrocortizonul = deplasează bilirubina din legătura cu albumina (determina creşterea BI)
* rifampicina, ac.iopanoic = interceptează captarea hepatică a bilirubinei
* steroizii anabolizanţi, progesteronul, estrogenii, rimfapicina = inhiba excreţia bilirubinei

**6. Diabetul matern**

Dibetul zaharat matern şi diabetul gestaţional = cresc şi prelungesc hiperbilirubinemiile indirecte neonatale .Concentraţia Hb a N-n din mame diabetice = crescută (deci creşte producţia de bilirubină) .

**7. Obstrucţii intestinale**

* stenoza hipertrofică de pilor
* stenoza duodenală
* ileus meconial
* pancreas inelar
* Boala Hirschsprung

**Cauza** = circulatia enterohepatică crescută a bilirubinei.

**8. Alte cauze**

* Hipotiroidismul

**Cauza:** scade activitatea glucuroniltransferazei

* Boli genetice de metabolism (galactozemia congenitală, intoleranţa ereditară la fructoză, tirozinemia).
* Hematomul subdural
* Cefalhematomul
* Hemangioamele
* Hemoragii în spaţii închise

**9. Anomalii genetice** (ictere enzimatice hepatice)

* **Sindromul Crigler – Najjar (tip I Arias )**

**Cauza**: anomalii ereditare ale metabolismului bilirubinei

* activitate nulă a glucuroniltransferazei sau uridildifosfoglucuronidaza (UDPG) care transferă acidul glucuronic pe bilirubina liberă ce devine bilirubină conjugată (directă) = bilirubina diglucuronid
* genetic: există o genă mutantă purtătoare a defectului enzimatic de glucuronoconjugare
* modul de transmitere = autosomal recesiv, există consaguinitate şi alte cazuri de boală în fratrie
* **Biologic = hiperbilirubinemie liberă indirectă neconjugată**

**Clinic:**

* icter după 2 – 4 zile de la naştere.
* icter persistent portocaliu roşiatic
* apetit bun
* ficat = N
* splina = N
* **Nu** = ascita, edeme, hemoragii
* După 3 săptămâni de la debut pot apare semne neurologice, letargie, rigiditate, opistotonus, ţipat ascuţit, convulsii, reflexe osteotendinoase exagerate, reflexe arhaice dispărute
* **Semnele neurologice = impregnarea cu bilirubina a SNC**

**Paraclinic**:

* bilirubina neconjugată crescută (17 – 43 mg% )
* urini clare
* scaun normal colorat
* funcţiile hepatice = N
* funcţia hepatică arată – activitatea glucuroniltransferazei = nulă
* structura ficatului = normală

**Evoluţie** :

* severă
* moarte la N- n sau în primul an de viaţă
* **Colemia familială Gilbert**

**Debu**t:

* N- n sau sugar
* frecvent la pubertate sau adult tânăr

**Clinic:**

* icter – intensitatea mica sau medie
* urina = N
* fecale = N
* stare generală bună
* astenie, manifestări dispeptice la tineri

**Evoluţie**

* cronică, cu perioade de intensificare a icterului
* puseu icteric declanşat de: infecţii, aport alimentar scăzut

**Prognostic** = bun

**Tratament**

* fototerapie
* fenobarbital.

**Icterele de rigurgitare – cu bilirubină conjugată (sau predominent conjugată)**

**I. Icterele hepatocelulare**

**1. Hepatitele virale**

**a. *Hepatita virală A***

* rară la N – n
* debut: febră, anorexie, greaţă, vărsături, oboseală, cefalee, hepatomegalie şi /sau dureri în hipocondru drept, rash, artralgii, artrită, prurit.

**Examene biologice**

* transaminazele crescute
* bilirubina crescută
* urobilinogenul urinar prezent
* **Icterele de rigurgitare – cu bilirubină conjugată (sau predominent conjugată)**

**b. *Hepatita virala B***

* hepatita neonatală cu virus B este consecinţa hepatitei contractate de mamă în cursul sarcinii
* hepatita la sugarul mic = urmarea hepatitei contractate de către mamă în primele 2 luni post-partum

**c. *Hepatita virală C***

**d. *Hepatita cronică activă (sau agresivă)***

**Debut: - insidios**

* icter progresiv
* anorexie
* oboseală
* artralgii
* febră
* epistaxis
* tulburări endocrine
* urticarie
* splenomegalie
  + icter = episodic
  + bilirubina = 5 – 10 mg %
  + TGP, TGO = crescute
  + hipergamaglobulinemie

**Icterele de rigurgitare – cu bilirubină conjugată (sau predominent conjugată)**

**e*. Mononucleoza infecţioasă*** - se asociază cu hepatita în 10 – 15% din cazuri

**f. *Hepatita cu citomegalovirus*** - asociază: pneumonie, enterită, meningoencefalită

\* infecţia apare în primele 24 de ore de viaţă.

**g. *Rubeola congenitală***

* icter din primele zile de viaţă
* cataractă congenitală
* surditate
* malformaţii de inimă
* microcefalia
* anomalii dentare

**h. *Infecţia cu virus herpetic***

**Hepatitele spirochetozice**

* Hepatita sifilitică şi ciroza sifilitică
* Leptospiroza

**Hepatitele bacteriene**

a) septicemia (icter prin hemoliză şi / sau hepatită) (ex: bruceloza, salmoneloza, ITU)

**Hepatitele** **parazitare**

**a) Toxoplasmoza congenitala** ( la N – n = icter, hepatosplenomegalie, purpură, febră)

**Hepatitele chimice** (cloroform, aur, fosfor,etc.)

* + se produc alterări ale celulei hepatice
  + intoxicaţia acută poate da atrofie galbenă acută
  + intoxicaţia cronică poate da ciroză

**Intoxicaţia cu ciuperci**

**Ciroza**

**8. Bolile metabolice ereditare** (au în tabloul clinic prezenţa icterului)

**Galactozemia** – se caracterizează prin acumularea de galactozo-1- fosfat şi alte produse metabolice cu efect toxic aspra ficatului

**Clinic:**

* vărsături
* diaree
* scădere ponderală
* icter la 1 – 2 săptămâni de la naştere
* hepatomegalie
* cataractă

**Examene paraclinice**

* bilirubina crescută
* galactozurie
* albuminurie

**Test screening:** determinarea substanţelor reductoare în urina

* determinarea galactozei în sânge
* determinarea galactozei în urină
* determinarea galactozei-1-P în eritrocite
* determinarea galactozo-1-P-uridil-transferaza în eritrocite şi ţesuturi

**Intoleranţa ereditară la fructoză**

\* Test screening: determinarea substanţelor reductoare în urină

- determinarea fructozei în urină

- determinarea fructozo-1-P-aldolaza în ficat

**Tirozinoza**  determinarea aminoacizilor în sânge şi urină

**Clinic:** vărsături, diaree, scădere în greutate, icter, rahitism.

**Deficienţa de antitripsină**(electroforeza proteinelor serice)

**Sferocitoza ereditară**

* hemoleucograma
* morfologia globulului roşu
* fragilitatea osmotică a globulului roşu

**II. Icterele hepatocanaliculare**

**- bolnavii cu boală hepatocanaliculară au un tablou clinic similar obstrucţiei**

- hepatita colostatică – este o formă cronică de hepatită caracterizată prin: pigmenţi biliari în urină, hiperbilirubinemie conjugată, fosfataza alcalină crescută

**III. Icterele obstructive**

**1. Icterele obstructive congenitale**

**1.1. Atrezia căilor biliare extrahepatice**

* icter persistent din primele zile de viata
* hepatomegalie
* icter cutaneo-mucos evolutiv luând o nuanţă verzue
* creşterea bilirubinei predominent conjugate (evoluţie inversă faţă de hepatită – creşte progresiv)
* stare generală buna
* scădere ponderală
* varice esofagiene, ascită, ciroza biliară – pot apare de la vârsta de 3 luni
* poate apare hipertensiune portală
* poate apare insuficienţa hepatică cu edeme hipoproteice
* pot apare sângerări (hipoprotrombinemie)
* creşterea amoniemiei

**Examene paraclinice**

* scaune decolorate (acolice)
* rar urobilinogenul este în urină şi scaun
* clasic – urina este închisă la culoare (ca ceaiul tare) = conţine bilirubina conjugată şi săruri biliare
* TGP crescută
* leucinaminopeptidaza serică crescută
* fosfataza alcalină crescută
* colesterol crescut
* protrombina scăzută
* anemie moderată

**Diagnostic** -teste de excreţie cu roz – bengal I131

biopsie hepatică percutană

colangiografie intraoperatorie  **Hepatita neonatală** (hepatita cu celule gigante, icter obstructiv prelungit de origine necunoscută).

**Definiţie** - sindrom plurietiologic

- mod particular de răspuns al ficatului nou născut la noxe patogenice diverse:

**a.** **cauze infecţioase:** virale (v. hepatic, v. citomegalic, coxsackie); bacteriene (listeria, TBC); parazitare (toxoplasmoza);

**b. cauze metabolice** (galactozemia, intoleranţa la fructoză, etc.);

**c. anomalii cromozomiale** (trisomia 13, 18, 21, S. Turner);

**d. stările posthemolitice** (izoimunizare Rh);

**e. cauze toxice** (deficienţe nutriţionale);

**f. sindroame familiale** (maladia Byler);

**g. hepatita neonatală „idiopatică”**

**Hepatita neonatală**

**Clinic**

* debutează în primele săptămâni de viaţă
* hepatosplenomegalie
* urini închise la culoare
* scaune acolice
* poate persista săptămâni

**Morfopatologie**

* alterarea extinsă a hepatocitelor cu transformarea în celule gigante multinucleate
* leziuni distrofice
* necroză hepatocelulară
* infiltrat inflamator mononuclear în spaţiile porte
* stază biliară
* proliferare biliară
* fibroză portală moderată
* hematopoieză extramedulară

**Examene biologice**

* hiperbilirubinemie mixtă (predominent conjugată)
* phosfataza alcalină crescută
* transaminazele crescute
* hipoalbuminemie
* creşterea timpului de protrombină
* examen urină = urobilinogen prezent

**Evoluţie**

* vindecare clinico-histologică după 4 – 6 luni de la debut în 60% din cazuri
* vindecare cu sechele 20 – 25%
* evoluţie letală spre ciroză hepatică 15 – 20% cazuri
* evoluţie posibilă spre obstrucţie biliară (face dificil diagnosticul diferenţial faţă atrezia căilor biliare)

**Complicaţii** : Se datorează colestazei prelungite:

* malabsorbţie
* rahitism
* anemie hemolitică
* scădere în greutate
* ciroză hepatică

**Tratament**

* + colestiramină 4 gr/zi
  + fenobarbital 10 mg//Kg/zi
  + vitamine liposolubile: A, K, D

**Sindromul Dubin – Johnson**

**Clinic**

* + icter permanent sau intermitent
  + debut la nou născut sau în copilărie
  + asimptomatică sau cu manifestări nespecifice (dureri abdominale, anorexie, vărsături, diaree, scaune acolice, urini hipercrome)

**Examene paraclinice**

* + bilirubina crescută (2 – 20 mg % din care 25 – 75% bilirubină directă)
  + teste hepatice = normal
  + ficat mărit

**Examen urină**

* + urobilinogen crescut
  + pigmenţi biliari prezenţi

**Biopsia hepatică: în hepatocit – pigment brun**

**Neoplasmele ficatului şi căilor biliare** (cauză de icter prin obstrucţia căilor biliare)

- neoplasme primare

- neoplasme metastatice

**Alte cauze**

- leziuni inflamatorii (abcese, TBC)

- paraziţi (obstruiază căile biliare)

- medicamente (dau hepatita colestatică) .

**TEMA 10: AFECȚIUNI NEINFECȚIOASE ȘI INFECTIOASE ALE PIELII ȘI PLĂGII OMBELICALE.**

**Adiponecroza**

Adiponecroza este o hipodermatită acută care se dezvoltă la nou-născuți în primele zile de viață. Poate apărea la nou-născutul la termen, sau la un nou-nascut postmatur in urma unei nașteri complicate. Evoluția este cel mai frecvent favorabilă, de la câteva săptămâni până la câteva luni, dar apariția uneori a hipercalcemiei severe impune o supraveghere prelungită.

Aceasta leziune se dezvoltă de obicei după un interval de 15 zile după naștere, dar poate apărea si până la 30 de zile după naștere. Aceste leziuni încep cu un eritem care mai apoi formeaza placarde de hipodermatita rosii- purpurii mai mult sau mai puțin difuze. Sunt adesea dureroase (25% din cazuri).

Inflamația dispare treptat, infiltrația scade, apoi se formeaza atrofia țesutului subcutanat- de la câteva săptămâni până la câteva luni (raportatul maxim pentru a vedea regresia simptomelor inflamatorii este de la 6 luni după debutul simptomelor). Leziunile atrofice persistă ani de zile.

Cel mai frecvent se localizeaza in regiunea spatelui, gitului si membrelor superioare. Răspândirea leziunilor pare să depindă de mecanismele implicate. Stresul neonatal sever este responsabil pentru ca leziunile sa devina mai difuze asa ca în timpul traumatismelor localizate, cum ar fi utilizarea forcepsului sau a vaccumului în timpul nașterii cee ce duce la formarea unei leziuni focale.

**Intertrigo**

Intertrigo reprezintă inflamarea pliurilor provocată de frecarea suprafeţelor cutanate în condiţii de igienă deficitară, supraponderabilitate, supraîncălzire şi umiditatea sporită.

Nou-născuții prezintă roşeaţă şi eroziuni la nivelul plicii gâtului, axilelor, pliurilor inghinale.

Infecţia secundară cu microbi (streptococ piogen) sau Candida este frecventă.

Tratamentul constă în spălare frecventă, eventual cu soluţii slab antiseptice, uscare atentă şi aplicare de creme cu efect antimicrobian şi anticandidozic.

**Dermatita seboreica**

Dermatita seboreică apare în jurul vârstei de 3 săptămâni şi este mai frecventă la băieţi.

Se manifestă prin prezenţa de **scuame grăsoase** şi **pete roz-gălbui** pe pielea capului, sprâncene, în spatele urechilor, pe fese, ombilic, torace. Bebeluşul are stare generală bună, dermatita nu este însoțită de prurit (mâncărime). Cauzele sunt excesul de sebum şi posibil Pityrosporum ovale. **Tratamentul** constă în îmbăierea cel puţin o dată pe zi folosind şampoane antiseboreice (**pentru cruste de lapte**).

**Sclerema neonatal**

Sclerema nou-născutului este o afecțiune extrem de rară, cel mai mult adesea letală, afectând cel mai frecvent bebelușii prematuri în timpul primei săptămâni de viață.Se manifestă printr-o indurație generalizată a pielii care se dezvoltă treptat, în câteva zile. Apare o afecțiune sclerotică difuză foarte specifică, respectând paradoxal mâinile și picioarele, dar se poate extinde, provocând dificultăți de alimentare și dereglări ale funcțiilor respiratorii care implică prognosticul vital al nou-născutului.

**Tablou clinic al scleremei**

**1. Debutul bolii**

Nou-născutul este apatic, are tipăt slab, respirație atenuată, prezinta bradicardie, puls slab perceptibil, dereglari circulatorii periferice.

Tegumentele sunt pal-gălbui, reflexele neonatale sunt diminuate. În unele cazuri debutul poate avea loc chiar la citeva ore dupa nastere.

**2.Simptome locale si generale**

Unul dintre cele mai importante și obișnuite simptome este **schimbarea culorii**. Apare o nuanță ușor gălbuie- pală, care poate preceda dezvoltarea bolii; dar observăm în curând aparitia unei anumite lividitatati față de extremități - o nuanță purpurie care se întinde pe aproape întregul corp.

Această colorație are adesea un aspect roșiatic și erizipelat. Poate scăpa neobservata deoarece dispare repede. Apoi, este înlocuita de acea nuanță palidă, menționată recent.

Sclerema începe de obicei la nivelul membrelor inferioare. Se răspândește de la membrele inferioare, spre regiunea lombara,apoi spre partea posterioară a toracelui și, în cele din urmă,ajunge la membrele superioare și fața.

Zonele afectate sunt de culoare alb-gălbuie, nu sunt tumefiate sau deformate; dimpotrivă, pielea devine pastoasa, își pierde supletea; dacă încercați să-l ciupiți, veți constata că formează un singur corp cu părțile subiacente.Chiar și presiunea puternică exercitată cu degetele nu lasă amprentă.

Imobilitatea este cu atât mai mare cu cât indurația este mai generală. Dar uneori, în ciuda acestei rigidități, apar mișcări mici spasmodice fie al maxilarului inferior, fie al buzelor sau membrelor.

Respirația este de obicei ingreunata, dificilă; nu mai este operata de mișcările diafragmei decât de cele ale toracelui, care pare imobil.

Odata cu aparitia problemelor de respiratie, apar dereglarile sistemelor ce afecteaza functiile vitale ale copilului. Pronosticul acestor copii este nefavorabil. Moartea are loc in citeva ore, sau zile de la debutul maladiei.

**Sceredemul neonatal**

Se observă de obicei la copiii prematuri, apare la câteva zile după naștere și uneori foarte repede din prima zi. Astfel, prima sa localizare nu se află la nivelul membrelor inferioare precum în scleremă, ci de obicei la **nivelul hipogastrului**; **regiunea suprapubiană**.

In cazuri ușoare, este doar edematoasă. De acolo, edemul se răspândește de obicei la membrele inferioare, coapse, în special la partea posterioara, pe picioare, în special pe partea dorsală a picioarelor, uneori si pe fața dorsală a mâinilor. Din regiunea suprapubiană, edemul coboară uneori pe penis, labiile majore la fete. În cele din urmă, în cazuri excepționale, edemul poate fi generalizat.Prognosticul este favorabil la inițierea precoce a tratamentului cu diuretice.

**Ihtioza congenitală**

Ihtioza fetală, cunoscută si drept ihtioza arlechin, reprezinta cea mai severa forma a ihtiozei congenitale.Se caracterizeaza prin ingroșarea excesivă a stratului de cheratina de la nivelul pielii bebelusului, care se naste acoperit de un strat gros de piele, avand aspectul unei armuri care limiteazăcopilul in miscări. Solzii galbeni specifici se cojesc, pielea capătă crăpături, iar decesul survine de multe ori in primele saptamani de viata.

**Dacă bebelusul supravietuieste simptomatologia se ameliorează, incluzând:**

* Hiperkeratoza;
* Piele lucioasa;
* Fisuri profunde eritematoase;
* Ectropia pleoapelor, cu risc de traumatizare a conjunctivei;
* Canalul auricular mic, rudimentar sau absent;
* Hipoplazie nazala;
* Motilitatea membrelor redusa sau absenta datorita stratului hiperkeratozic; risc de gangrena;
* Miscari respiratorii restrictive, hipoventilatie, insuficienta respiratorie;
* Deshidratare datorita pierderii excesive de apa, care poate duce la tahicardie si oligourie;
* Tulburarile de metabolism care pot cauza crize convulsive;
* Depresia centrilor nervosi datorită hipoxiei;
* Restricția miscarilor spontane.

**TEMA 11: INFECȚII INTRAUTERINE SPECIFICE. SINDROMUL TORCH**

**Infecții congenitale**

Infecțiile congenitale și perinatale date de o serie de virusuri au fost încadrate în 1971 de către Nahmias și colaboratorii sub denumirea de sindrom TORCH (T = toxoplasmoză, O = other - alte virusuri (HIV, hepatitice, etc), R = rubeolă, C = citomegalovirus, H = *Herpes simplex* virus).

În 1994, Stamos și Rowley afirmau că doar primele 4 microorganisme își merită încadrarea în această denumire, deoarece virusul *Herpes simplex* se transmite mai ales în timpul nașterii decât intrauterin, iar aspectul clinic nu prezintă semne comune cu celelalte infecții.

Utilizarea acestui acronim nu mai este de actualitate, deoarece acest sindrom trebuie să includă în ”0" - alte boli - sifilisul, enterovirusurile, virusul varicelic, parvovirusul, iar acronimul să devină TORCHESCLAP.

Când o infecție virală sau parazitară este suspectată, trebuie considerat diagnosticul separat al fiecărui agent infecțios în parte.

**Tabel 1. Incidența infecțiilor materne și fetale cauzate de microorganismele din sindromul TORCH**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Microorganism | Infecție maternă (%) | Infecție fetală (%) |
| Citomegalovirus | 40-150 | 5-25 |
| Rubeola intraepidemic | 20-40 | 4-30 |
| Rubeola interepidemic | 0,1 | 0,5 |
| Toxoplasma gondii | 1,5-6,4 | 0,5-1 |
| Herpex simplex | 10-15 | Rare |

Depistarea acestor infectii de la naștere este extrem de importantă pentru că prognosticul pe termen lung este afectat. Infecțiile intrauterine pot genera: avorturi repetate, deces intrauterin, prematuritate, restricție de creștere intrauterină, malformații congenitale.

**Căile de transmitere:**

1. Hematogenă (transplacentară) - cea mai frecventă;

2. Ascendentă - prin lichid amniotic infectat din tractul genital, mecanism probabil pentru herpesul neonatal;

3. Intrapartum: prin fecale materne - pentru enterovirusuri, prin secreții cu sânge, operație cezariană - virus hepatitice, HIV.

***Afectarea fetală și neonatală depind de interacțiunea mai multor factori:***

* vârsta la care mama este infectată: avorturile și nou-născutul mort la naștere apar mai frecvent când infecția fetală se face la vârste de gestație mai mici;
* virulența și tropismul celular al agentului patogen;
* poarta de intrare fetală;
* infecția primară sau recurentă la mamă; infecția maternă primară poate determina injurii fetale mai mari decât infecția recurentă, probabil datorită protecției determinate de transferul placentar precoce de anticorpi;
* dacă fătul și nou-născutul au primit transfer de anticorpi de la mamă.

Mecanismul dezvoltării malformațiilor intrauterine ca urmare a unei infecții poate fi explicat fie prin perturbarea embriogenezei, fie prin distrugerea tisulară a unor organe deja formate.

***B.Abordare diagnostică***

Se pune diagnosticul de infecție intrauterină sau intrapartum atunci când evaluarea clinică materno-fetală sugerează:

* semne sau simptome materne determinate de un anumit agent patogen;
* expunerea maternă dovedită la anumiți agenți patogeni: *Toxoplasma gondii,* enterovirusuri;
* screening de rutină de laborator pentru grupa de risc;
* descoperirea întâmplătoare a unor infecții în urma testelor de laborator de rutină.

Dificultatea diagnosticului vine din necesitatea de investigare a două gazde: mamă și făt/nou-născut.

Manifestările de boală pot fi: absente, subtile, nespecifice sau asemănătoare altor boli: detresă respiratorie, sepsis bacterian.

***Semne sugestive la naștere***

* Restricție de creștere intrauterină,
* Hepatomegalie,
* Icter,
* Microcefalie,
* Hidrocefalie,
* Leziuni oculare,
* Leziuni ale pielii.

Majoritatea nou-născuților cu infecții intrauterine și intrapartum sunt din nefericire asimptomatici de-a lungul perioadei neonatale: 2/3 din cei cu rubeolă congenitală, % din cei cu toxoplasmoză, aproape toți din cei cu hepatită В și citomegaloviroză.

Pe de altă parte, surditatea, tulburările vizuale, disfuncțiile psiho-motorii pot rămâne nedepistate până la 1 an de viață, de aceea este necesară supravegherea pe termen lung a unui nou-născut cu suspiciunea de infecție sau infecție dovedită prin teste de laborator și fără expresie clinică.

Un diagnostic suficient de precoce al infecției intrauterine și intrapartum necesită cunoașterea amănunțită a profilului clinic și paraclinic al fiecărui agent patogen în parte.

|  |  |
| --- | --- |
| ***Semne clinice comune în sindromul TORCH***  Restricție de creștere intrauterină  Hepatosplenomegalie  Icter  Peteșii și echimoze  Microcefalie  Hidrocefalie  Calcificări intracraniene  Miocardită  Malformații congenitale de cord  Corioretinită  Keratoconjunctivită  Glaucom  Hidrops non-imun | ***Teste de laborator nespecifice***  Hemoleucogramă  Puncție lombară  Radiografie craniană  Tomografie computerizată  Ex. oftalmologie  Ex. ORL |

**TOXOPLASMOZA CONGENITALĂ**

**Toxoplasmoza** este o zoonoză cu distribuție pe tot globul. Cele mai frecvente căi de transmitere a infecției la om sunt prin ingestia orală a parazitului sau transplacentar (transmitere congenitală la făt). În principal infecția acută este consecința ingestiei de carne crudă sau insuficient preparată termic ce conține chiști tisulari sau a consumului de apă sau alimente contaminate cu oochiști. Mai rar, transmiterea poate avea loc prin transplantarea unui organ infectat sau transfuzie de sânge contaminat. De asemenea, transmiterea se poate produce prin înțeparea accidentală cu ace contaminate sau prin expunerea leziunilor deschise sau a suprafețelor mucoase la parazit.

Transmiterea verticală a parazitului *T. gondii* poate determina morbiditate și mortalitate semnificative la făt și nou-născut și sechele pe termen lung la copil și adult. Toxoplasmoza congenitală apare la nou-născuții ale căror mame au contactat infecția primară în cursul sarcinii. Boala congenitală nu este aproape niciodată întâlnită în cazul femeilor care au fost infectate anterior concepției. Cele două excepții majore sunt reprezentate de femeile infectate cronic la care infecția latentă se reactivează în cursul sarcinii datorită unui status imunosupresiv (HIV, SIDA) și femeile care au contactat infecția primară cu scurt timp (până în 3 luni) înainte de concepție.

Mai mult de 90% din femeile gravide cu toxoplasmoză primară sunt asimptomatice, iar aproximativ 85% din nou-născuții cu toxoplasmoză congenitală nu prezintă inițial semne de boală; totuși parazitul are potențialul de a cauza leziuni pe termen lung la copiii infectați.

**Patogenie** - 40% din gravide pot transmite infecția la făt; diferențele în rata de transmitere sunt consecința următorilor factori:

* virulența sușei de *Toxoplasma gondii;*
* numărul de paraziți vehiculați de torentul sanguin;
* fluxul de sânge de la nivelul placentei;
* posibilitatea susceptibilității genetice a fătului.

Riscul infecției fetale este în relație cu vârsta de gestație la care s-a produs infecția, riscul fiind mai mic când infecția maternă apare în prima parte a sarcinii, dar severitatea infecției fetale este invers proporțională cu vârsta de gestație la care apare. Astfel, probabilitatea infecției fetale este doar de 1% când infecția maternă primară se produce în perioada preconceptuală, dar crește pe măsura progresiei sarcinii:

* în primul trimestru rata de transmitere este 15%;
* în al ll-lea trimestru rata de transmitere este 30%;
* în al lll-lea trimestru rata de transmitere este 60%.
* Rata de apariție a sechelelor severe la nou-născuții infectați este de:
* 41% dacă infecția s-a produs în trimestrul I;
* 8% dacă infecția s-a produs în trimestrul II;
* 0% dacă infecția s-a produs în trimestrul III;

*Toxoplasma gondii* manifestă tropism evident pentru sistemul nervos și ochi. Afectarea sistemului nervos se concretizează printr-o meningoencefalită difuză sau focală, însoțită de necroze tisulare, infiltrate inflamatori, mononucleare perivasculare. Adesea sunt implicați și ganglionii bazali. Apeductul lui Sylvius și foramen Monro sunt obstruate de procesul inflamator și de calcificări ulterioare, rezultând hidrocefalia. Se citează și cazuri de microcefalie, consecința pierderii de substanță cerebrală, ca urmare a unei encefalite necrozante multifocale.

Lezarea ochiului în infecțiile cu *Toxoplasma gondii* se produce în principal la nivelul retinei și coroidei, modificările secundare ca iridociclita și cataracta sunt considerate a fi complicații ale acestora. Microftalmia apare ca urmare a întârzierii dezvoltării ochiului sau atrofiei secundare a acestuia.

*Toxoplasma* se mai poate localiza la nivelul mastoidei sau la nivelul urechii interne producând inflamații ce pot evolua până la surditate.

La nivel pulmonar poate genera pneumonie interstițială, la nivelul miocardului poate determina necroze și inflamații. Localizarea renală produce glomerulonefrită. *Toxoplasma gondii* se poate localiza în aproape toate organele: splină, tub digestiv, tiroidă, organe genitale, placentă, mușchi, etc.

Infecția este mai severă sau chiar fatală când infecția maternă se produce în primele 2 luni de sarcină, în timp ce infecția asimptomatică apare când infecția maternă se produce în trimestrul III de sarcină.

**Semne clinice** - 60-90% din infecțiile neonatale nu prezintă semne clinice.

***I. Nou-născuții asimptomatici*** pot prezenta una sau mai multe anomalii cum sunt:

* Pleiocitoză,
* Proteinorahie,
* Anemie,
* Trombopenie,
* Corioretinită care în evoluție devine atrofică și pigmentară,
* Calcificări intracraniene, sau deficite neurologice cu debut tardiv, mai ales tulburări de vedere după luni/ani de la naștere.

***II. Infecția simptomatică*** prezintă simptome de gravitate medie nespecifice, de tipul:

* Icter precoce și prelungit,
* Hepatosplenomegalie,
* Hidrocefalie prin stenoza apeductului Sylvius,
* Microcefalie,
* Rash maculo-papular,
* Limfadenopatie.

Doar 10% din nou-născuții cu infecție congenitală prezintă manifestări severe prin asocieri diverse ale simptomelor menționate anterior cu: febră, hiperbilirubinemie directă, anomalii ale LCR, convulsii. Triada Sabin cuprinde simptomele clasice ale toxoplasmozei congenitale: hidrocefalie, calcificări intracraniene și corioretinită. Aceasta se regăsește la mai puțin de 10% dintre nou-născuții infectați. La 10% din nou-născuți boala poate evolua fatal. Nașterea prematură reprezintă 25-50% în infecțiile cu Toxoplasma.

**Diagnostic**

1*. Matern* - aparține obstetricianului.

1. *Prenatal* - aparține obstetricianului prin amniocenteză, culturi din lichidul amniotic și sângele fetal sau nespecific - ultrasonografie fetală.

2. *Postnatal:*

***A. Serologic*** prin detectarea în sânge a anticorpilor specifici de tip IgM, IgA, IgG, IgE, prin reacția Sabin- Feldman sau reacția de imunofluorescență indirectă. Ambele sunt de referință în determinarea titrului de anticorpi specifici antitoxoplasma. Reacția de aglutinare sensibilizată și ELISA sunt specifice și sensibile în determinarea IgG. Immunosorbent Agglutination Assay (ISAGA) și ELISA „dublu sandwich” sunt cele mai sensibile în determinarea IgM și IgA. Reacțiile de hemaglutinare indirectă sau de fixare a complementului se folosesc mult mai rar.

*Teste de diagnostic pentru infecția acută:*

* Determinarea IgM, ISAGA, ELISA „dublu sandwich”, și repetarea la 15 zile, 1, 2,4,6,8 luni, cu compararea nivelului Ig cu probele mamei și probele nivelurilor anterioare.

IgM este pozitivă în 70% din cazurile de toxoplasmoză congenitală, cu titrul crescut peste 1000 Ul/ml (400- 12000). După 2 luni are loc o descreștere rapidă a valorilor IgM. Creșterea titrului în infecția acută poate fi suprimată prin terapie precoce.

* Detectarea IgG este de cele mai multe ori indicator de infecție cronică și nu de infecție recentă. Transferul pasiv de IgG scade cu o rată de aproximativ 50%/lună.
* Reacția de polimerizare în lanț (PCR) se folosește pentru diagnostic rapid din sânge, LCR, lichid amniotic. Are sensibilitate de 90-100% cazuri.

***B. Izolarea parazitului*** aduce un diagnostic de certitudine, dar șansele de a evidenția trofozoiții prin *tehnici directe* sunt reduse. Acesta se poate izola din: fragmente de placentă, cordon ombilical, sânge din cordonul ombilical, fragmente de țesut (creier, mușchi scheletic) la necropsie. Rata izolării parazitului din sângele periferic și LCR la aproximativ 50% din nou-născuții asimptomatici și simptomatici crește în prima săptămână și scade ulterior.

* *Diagnostic nespecific:*
* Echografie - poate pune în evidență calcificările cerebrale, hidrocefalia.
* Examenul radiologie și CT cranian - permit localizarea calificărilor
* cerebrale și aprecierea dilatației ventriculilor cerebrali.

**Tratamentul** este în primul rând *profilactic* și include prevenirea toxoplasmozei acute dobândite pe perioada sarcinii de gravida seronegativă, screening la gravide, și prevenirea transmiterii congenitale de la mamă la făt (profilaxie secundară). Pentru infecția maternă diagnosticată înainte de 18 săptămâni de gestație se inițiază tratamentul cu spiramicină până la aflarea rezultatului la PCR și efectuarea ecografiei fetale. Dacă este confirmată infecția, tratamentul constă în asocierea de pirimetamină, sulfadiazină, spiramicină și acid folinic. în prezent nu există date din trialuri clinice privind eficacitatea acestor terapii în reducerea transmiterii infecției la făt sau a gravității bolii la nou-născuții cu infecție congenitală; totuși datele observaționale sugerează atât scăderea incidenței infecției fetale, cât și a sechelelor neurologice severe.

***Tratamentul la nou-născut***- pentru nou-născuții (simptomatici și asimptomatici) diagnosticați antenatal cu toxoplasmoză, precum și cei diagnosticați postnatal, este indicat tratament curativ cu pirimetamină (1-2 mg/kgc/zi) și sulfadiazină (100 mg/kgc/zi) timp de 12 luni, la care se asociază acid folinic pentru reducerea toxicității hematologice. Se recomandă repetarea testării la o lună după terminarea tratamentului, precum și evaluare seriată oftalmologică, audiologică și neurologică.

**Tabel 3. Tratamentul actual al toxoplasmozei congenitale (AAP, 2017)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Medicație | Dozaj | Durata tratamentului |
| Nou-născut cu toxoplasmoză congenitală sau suspiciune de toxoplasmoză | Pirimetamină | Doză de încărcare: 2 mg/kg/zi, 2 zile, apoi 1 mg/kg/zi, 2-6 luni, apoi 1 mg/kg/zi, (L-Mi-V) | 1 an |
| +  Sulfadiazină | 100 mg/kg/zi în 2 doze | 1 an |
| +  Acid folinic  Corticosteroizi (prednison) - când proteinorahia >1g/dl și în prezența corioretinitei active | 10 mg de 3 ori pe săptămână  1 mg/kg/zi divizat în 2 doze | Pe perioada administrării pirimetaminei și 1 săptămână după  Până când proteinorahia < 1 g/dl sau până la rezoluția corioretinitei active |

Sechele oftalmologice (85% din cazuri) - în cazul copiilor netratați, corioretinita, cu sau fără pierderea funcției vizuale, poate debuta la orice vârstă între 1 lună și 10 ani, cu o medie de 4 ani, iar recurențele sunt frecvente. Leziunile oculare pot apărea în timp și în cazul copiilor care au beneficiat de tratament în perioada neonatală, precum și în cazul celor asimptomatici în perioada neonatală.

Sechelele neurologice minore (disfuncție cerebeloasă ușoară, întârziere tranzitorie de dezvoltare psihomotorie) apar la aproximativ o treime din copiii netratați. în cazul nou-născuților cu calcificări intracraniene, sechelele neurologice sunt mai frecvente și includ: hidrocefaiia, microcefalia, convulsiile, întârzierea severă de dezvoltare psihomotorie.

Sechele auditive (până la 30% din nou-născuții care nu au beneficiat de tratament) - hipoacuzie neurosenzorială unilaterală moderată.

**Complicați : Infectia neonatala cu HIV.**

**Epidemiologie și patogenie:**

Incidența este variabilă pentru diferite țări:

* La sfârșitul anului 2016 existau în lume 36,7 milioane indivizi infectați cu HIV, dintre care 17,8 milioane femei de vârstă fertilă și 2,1 milioane copii cu vârsta < 15 ani. Se estimează că aproximativ 5000 persoane sunt infectate zilnic.
* în România până la sfârșitul lunii iunie 2017 (statistică OMS) numărul persoanelor HIV pozitive ajungea la 22520, numărul deceselor era de 700, iar numărul celor nou-diagnosticați depășea 300. Transmiterea verticală este responsabilă de 1-2% din infecții.
* Impactul global al HIV asupra copiilor este enorm, majoritatea contactând infecția pe cale verticală în viața intrauterină. în prezent copiii reprezintă 14% din infecțiile noi cu HIV la nivel global și aproape 1/5 din decesele anuale prin HIV. De aceea infecția HIV pune probleme serioase și provocatoare pentru obstetrician și neonatolog.

***!!! HIV-1 este principala cauză de infecție HIV oriunde în lume.***

HIV este un virus citopatic ARN, limfotrop, care își desfășoară replicarea la nivelul celulelor sistemului imun ce poartă pe suprafață receptori de tipul CD4, de exemplu macrofage sau limfocite. O condiție a producerii infecției este asocierea CD4 cu o a doua moleculă de tipul CXCR4 la nivelul limfocitelor T sau CCR5 la nivelul macrofagelor. Fixarea HIV de CD4 este dependentă de complexul genic gp120 - gp41 care facilitează și pătrunderea la nivel celular. Aici se produce replicarea virală care poate avea ca efect moartea celulei (ciclu litic) sau celula poate produce virus la o rată constantă pentru o perioadă mai lungă. Infecția inițială apare aproape întotdeauna cu tipuri de HIV monocitotrope, dar cu timpul se dezvoltă tipuri limfocitotrope. Cu această mutație este permisă de asemenea și formarea de sinciții și celule gigante. Se accentuează atât replicarea virală, cât și moartea celulară. Monocitele și macrofagele ar fi relativ rezistente la efectele citopatice ale HIV și joacă rolul unui inamic viral major. Ele pot fi de asemenea importante în transportul HIV spre alte părți ale corpului - cum ar fi SNC.

Puțini pacienți pot să nu prezinte scăderea CD4. Se pare că unii din aceștia ar poseda un subtip viral mutant care induce mai slab citoliza celulelor CD4, astfel încât sistemul imun celular este funcțional în prevenirea infecțiilor oportuniste. Sugarii pot să nu se încadreze în acest model. Unii pot prezenta viremie înaltă în momentul diagnosticului infecției. Nu se știe dacă aceasta scade în timp pe măsură ce sistemul imun răspunde la infecție, căci de obicei ei sunt tratați cu antiretrovirale deoarece majoritatea cazurilor sunt simptomatice. Tentativele de terapie trebuie să fie individualizate.

**Căile de transmitere:**- Transmiterea **congenitală** și **perinatală** constituie pentru copii principala cale de contaminare. Aproximativ 90% din cazurile pediatrice de SIDA provin prin transmitere verticală, de la mamă. Rata transmiterii mamă-făt și nou-născut variază între 15-40%. Riscul global de transmitere este 25%.

***Transplacentar****.* HIV poate infecta placenta în orice moment al sarcinii. HIV a fost izolat la produsul de concepție și la 14-20 săptămâni de gestație. Mecanismul transferului placentar este necunoscut, dar HIV poate infecta trofoblastul și linia celulelor macrofagice placentare. Nici prezența infecției, nici cantitatea de virus la nivelul placentei nu se corelează cu infecția congenitală. Aceasta sugerează că placenta se comportă ca barieră protectoare împotriva transmiterii, sau din contră, ca un potențial focus de transmitere.

***Intrapartum:*** studiul a 100 perechi de gemeni născuți din mame HIV pozitive a arătat că: primul geamăn a fost infectat în 50% din nașterile naturale și 38% în nașterile din cezariană. al doilea geamăn a fost infectat în 19% în ambele cazuri.

*Concluzia* ar fi că există și infecție intrapartum, iar timpul de expunere la secrețiile infectate ar putea influența infecția. Primul geamăn petrece mai mult timp în canalul genital și este supus la mai multe proceduri invazive decât al 2-lea geamăn. Nu doar calea nașterii influențează transmiterea. S-ar putea ca durata de la ruperea membranelor până la naștere să fie un factor și mai important.

Astfel, s-a ajuns la concluzia că nou-născutul cu teste pozitive pentru HIV în primele 3 zile au fost infectați in utero, iar cei cu teste pozitive după 1 săptămână de viață au fost infectați intrapartum. Această ultimă cale se pare că intervine în infectarea a cel puțin 50% din cazuri.

Orice procedură, inclusiv electrozii aplicați pe scalpul fetal și recoltarea probelor în timpul perioadei intrapartum, care ar putea expune fătul la contactul cu sânge și secrețiile materne, este de evitat.

***Prin lapte matern:*** în țările unde alimentația naturală este aproape exclusivă, rata transmiterii poate fi cu până la 14% mai mare decât cea considerată a fi datorată transmiterii in utero sau intrapartum.

Prezența infecției materne acute post partum riscul adăugat este de 29%. Nou-născuții care nu au anticorpi materni transferați pasiv, sau ale căror mame dobândesc infecția primară în timpul lactației sunt supuși unui risc mai mare de a dobândi HIV prin lapte matern, decât copiii care au fost expuși atât la virioni, cât și la anticorpi. Astfel, alimentația naturală se contraindică la copiii din mame HIV pozitive, în țările care dispun de formule sigure de lapte.

**Infecția HIV**

Majoritatea cazurilor de SIDA la copil apar la sugar și copilul mic:

* 50% din infecții apar în primul an de viață,
* 80% din infecții apar în primii 3 ani.

Dintre aceștia, în primul an 80% din cazuri sunt simptomatice (vârsta medie de debut - 9 luni). Se estimează că 20% din HIV congenital sau perinatal duc la deces în primul an de viață, iar 60% prezintă simptome severe până la 18 luni. Aceștia sunt definiți ca „rapid progresivi".

Unele cazuri cunoscute ca fiind infectate perinatal pot rămâne asimptomatice pentru 7-15 ani.

***Semne clinice***

* **1.Asimptomatic.**
* **2.Simptome minore:**
* Limfadenopatie,
* Hepatosplenomegalie,
* Dermatită,
* Infecții respiratorii recurente sau persistente (sinuzite, otite).

**3.Simptome moderate:**

* -Anemie < 8g/dl,
* -Neutropenie < 1000/mmc,
* -Trombocitopenie persistentă < 100 000/ml,
* -Meningite bacteriene,
* -Pneumonie,
* -Sepsis,
* -Infecții candidozice persistente peste 2 luni, după 6 luni de viață,
* -Cardiomiopatie,
* -Diaree cronică,
* -Hepatită,
* -Febră moderată, persistentă peste 1 lună,
* -Infecție cu VVZ, VHS.

**Simptome severe:** - infecții severe bacteriene multiple sau recurente.

* -Septicemii,
* -Pneumonii,
* -Meningite,
* -Osteomielite,
* -Abcese ale organelor interne, majoritatea determinate de *Pneumocistis carinii,Candida,Mycobacterium tuberculosis, Salmonella spp., Toxoplasma gondii.*

**Semne sugestive pentru HIV pot fi:**

1. Scădere ponderală persistentă mai mult de 10% din greutatea de la naștere,

2. Scăderea cu cel puțin 2 percentile pe curbele de creștere greutate - vârstă la un copil peste 1 an de viață

3. Scăderea sub percentilul 5 pentru curba greutate - talie la două măsurători consecutive la 30 zile interval.

4. Diaree cronică,

5. Febră documentată peste 30 zile, intermitentă sau constantă.

Înaintea terapiei antivirale, 50-90% din copiii infectați cu HIV prezentau afectare a SNC, caracterizată clinic prin encefalopatie devastatoare, întârziere în dezvoltare sau diminuarea funcțiilor cognitive.

Deseori se diagnostichează SIDA la copiii între 2-6 luni când aceștia prezintă o pneumonie cu *Pneumocistis carinii.* De aceea se indică tratament preventiv pentru *Pn. carinii* de la 1 lună de viață (trimetoprim - sulfometoxazol și steroizi), la copiii seropozitivi.

O a doua problemă la cazurile cu SIDA este apariția bolii interstițiale cronice pulmonare prin infiltrat difuz limfocitic celular și plasmatic, iar aspectul clinic este variabil, putând evolua spre detresă respiratorie severă.

***Diagnostic***

***Serologic* -**Testele ELISA și Western-Blott, folosite la adult, la nou-născut au valoare redusă deoarece IgG materne traversează placenta și pot persista la copil 1 an și chiar mai mult.

Totuși, în prezența simptomelor și/sau a semnelor clinice de laborator cu semnificație pentru HIV, diagnosticul poate fi totuși pus pe baza acestor reacții.

***Alte teste****:* detectare virală la copiii infectați născuți din mame seropozitive:

* Culturi celulare in vitro,
* Ag P24 în sângele periferic,
* PCR pentru determinarea acidului nucleic viral în sângele periferic – sensibilitate de 35% la 48 ore și 93% la 14 zile de viață,
* ELISA pentru IgM și IgA specifice,
* Stimulare specifică in vitro pentru a produce anticorpi specifici,
* Hibridizarea in situ pentru detectarea ADN specific al HIV în celulele infectate.

- Culturile sunt sensibile și specifice, dar scumpe și dificil de executat.

- Detectarea Ag P24 are sensibilitate scăzută și poate fi înlocuită cu varianta detectării disocierii acide a AgP24.

- PCR este mai ușor de practicat și se corelează bine cu examenul culturilor.

- Detectarea IgM și IgA specifice este grevată de sensibilitate și specificitate scăzute.

**Testarea diagnostică trebuie făcută în 3 etape:**

* înainte de 48 ore de la naștere (nu din sângele cordonului ombilical din cauza riscului contaminării cu sânge matern),
* la 1-2 luni,
* la 3-6 luni.
* Se consideră că nou-născutul cu test virusologie pozitiv în primele 48 de ore au infecție intrauterină precoce, iar cei cu teste negative în prima lună de viață și teste pozitive după aceasta sunt considerați a avea infecție tardivă intrapartum. Testarea HIV se poate repeta la vârsta de 14 zile la nou-născutul cu test negativ la naștere, deoarece sensibilitatea testelor virusologice crește rapid până la vârsta de 2 săptămâni.
* Diagnosticul pozitiv de infecție cu HIV este pus de prezența a două teste pozitive pentru HIV efectuate pe probe diferite de sânge. Excluderea diagnosticului de infecție cu HIV poate fi făcută la copiii cu două sau mai multe explorări virusologice negative, din care cel puțin 2 efectuate la o vârstă mai mare de 1 lună și una la o vârstă mai mare de 4 luni.
* Infecția HIV poate fi exclusă definitiv dacă testul ELISA este negativ la 18 luni de viață și copilul nu are simptome sugestive pentru infecția cu HIV și rezultatul probelor virusologice este negativ.

***Tratament*** - În prezent nu există vindecare pentru infecția cu HIV.

Se pot practica:

* Optimizarea nutriției,
* Profilaxia pentru agenți oportuniști *{Pneumocistis carinii),*
* Recunoașterea promptă și tratamentul complicațiilor specifice (infecții oportuniste, disfuncții cardiace).

La nou-născut trebuie o atenție specială din cauza posibilității transmiterii congenitale și perinatale a patogenilor de tipul *Mycobacterium tuberculosis, Toxoplasma gondii,* etc.

***Eforturi de tratament și prevenție:***

**-**Vaccinuri imunizante anti HIV.

-Terapie antiretrovirală de tipul:

Inhibitorii nucleozidici de revers-transcriptază:

**Zidovudina - cel mai eficace medicament la copii, mai ales la cei cu anomalii SNC.**

- Preparate comerciale: RETROVIR®, AZT® - forma farmaceutică: sirop 10 mg/ml. Doza la nou-născut: 2 mg/kgc la 6 h p.o. sau 1,5 mg/kg la 6 h i.v.

- Prematur - se studiază - rezultate preliminare: 1,5 mg/kgc la 12 ore de la naștere până la 2 săptămâni, 2 mg/kgc la 8 h după 2 săptămâni.

Terapia trebuie să fie individualizată, dirijată și supravegheată de infecționistul specialist în HIV.

Alte droguri: **Lamivudina, Didanosina, Zalcitabina, Stavudina.**

o Inhibitorii nonnucleozidici de revers-transcriptază (Nevirapina),

o Inhibitorii de proteaze - previn procesarea proteinelor virale. Nu trec bariera feto-placentară, fiind astfel utile în tratamentul gravidei, fără expunerea fătului: Indinavir, Saquinavir, Ritonavir.

o Inhibitorii de integraze.

Terapie genică ce vizează transmiterea informației genetice la celule și prevenirea replicării virale.

* IFN-y sau anticorpi monoclonal!.
* Terapie intravenoasă cu gamaglobuline.

**HEPATITELE VIRALE**

***Agenți etiologici***- în 1991 se cunoșteau 5 tipuri de virusuri hepatitice: А, В, C, D, E. în 1995 a fost descoperit un al șaselea virus, virusul G, din familia Flaviviridaelor, care infectează concomitent doar persoanele infectate cu virus hepatitic C. Numărul virusurilor hepatitice este în continuă creștere. Infecția acută cu virus hepatitic se definește clinic prin următoarele simptome:

* simptome clinice de hepatită;
* transaminaze crescute în ser de 2-3 ori valoarea normală;
* excluderea altor cauze de boală hepatică (hepatită bacteriană, lues, tuberculoză).

***Transmiterea***

Modul de transmitere a virusurilor hepatitice este diferită: la virusurile hepatitice A și E transmiterea se face pe cale orală, iar la virusurile de tip В, C, D este pe cale sanguină (prin produse de sânge infectat).

**Tabel 4. Hepatite Virale, mecanisme de transmitere, aspecte clinice și evolutive**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **VHA** | **VHB** | **VHC** | **VHD** | **VHE** |
| **Tr. Sexuală** | + | +++ | + | + | ? |
| **Tr. Familială** | ++ | + | + | ? | -- |
| **Tr. mama-făt** | — | +++ | ? | + | -- |
| **Tr. parenterală** | Rar | Obișnuit | Obișnuit | Obișnuit | Nu |
| **Purtători** | Nu | Da | Da | Da | Nu |
| **Cronicizare** | — | 10-15% | >50% | 80% | -- |
| **Hep. fulminantă** | 0.1% | 1-2% | 0.5-1% | 2-5% | 1-20% |
| **Ciroză** | — | ++ | + | +++ | - |
| **Hepatom** | -- | + | ++ | + |  |

**Infecția cu virus hepatitic A** la nou-născut este rară. Transmiterea este fecal-orală și mama poate transmite virusul hepatitic A dacă prezintă infecție acută în ultimul trimestru de sarcină. Nou-născutul poate fi asimptomatic sau poate prezenta simptome de hepatita acută, uneori cu evoluție letală.

**Diagnostic**

* determinarea antigenelor A în scaun, și prezența anticorpilor anti-A;
* determinarea IgG și IgM specific.

**Tratament**

Nou-născutul din mamă cu hepatita A în ultimele 2 săptămâni de gestație va primi globulină specifică anti-VHA, 0,5 ml i.m.

Infecția cu virus hepatitic B

**Virusul hepatitic В** dă forma cea mai gravă de hepatită neonatală și reprezintă a 10-a cauză de deces în lume. O.M.S. estimează că au existat aproximativ 2 miliarde persoane infectate de-a lungul timpului, numărul de purtători cronici de virus B, pe glob, era de 600 de milioane în anul 2008, că 1 milion de oameni mor în fiecare an din cauza bolilor hepatice, iar 350 milioane dezvoltă hepatită cronică, ciroză sau carcinom hepato-celular. România este țara europeană cu cea mai mare rată a hepatitelor virale și cea mai mare mortalitate datorată acestora.

VHB poate fi transmis de la mamă la făt fie perinatal, fie orizontal. Transmiterea perinatală a infecției de la mamele cu risc infecțios crescut la nou-născuții lor este o cale importantă pentru VHB în țările din Asia și zonele endemice. înainte de introducerea vaccinării, mamele purtătoare de AgHBs serveau drept rezervor pentru VHB, menținând transmiterea virusului de la o generație la alta.

Vârsta la care se produce infecția cu VHB este un factor important pentru prognostic. Cu cât aceasta se produce mai timpuriu, cu atât riscul de cronicizare este mai mare. în absența imunoprofilaxiei, mai mult de 90% din nou-născuții infectați de mame AgHBe/AgHBs pozitive vor dezvolta ulterior infecție cronică cu VHB. Acest fapt poate fi explicat de cantitatea mare de virus transmisă nou-născutului cu un sistem imun fiziologic imatur. Rata de cronicizare scade la aproximativ 23% la copiii infectați la vârstă preșcolară și la 2,7% la adulții tineri. Transmiterea perinatală scade la <5% dacă mama este AgHBs pozitivă, dar AgHBe negativă. Infecția intrauterină se produce rareori la <5% din nou-născuții din mame AgHBs și AgHBe pozitive. Scurgerea transplacentară de sânge matern AgHBe pozitiv indusă de contracțiile uterine și ruperea barierelor placentare reprezintă cel mai probabil calea de transmitere a infecției intrauterin.

**Factori de risc** pentru transmiterea VHB la nou-născut:

* infecție acută maternă cu VHB în trimestrul III de sarcină, rata de infecție la nou-născut este de 50-75%;
* infecție acută maternă cu VHB în trimestrul I și II al sarcinii, riscul de infecție la nou-născut este de 10% (până în momentul nașterii antigenemia scade și încep să se formeze anticorpi antiHBs);
* mama purtătoare cronică de AgHBs și AgHBe crește riscul la 70-80%;
* mama purtătoare de AgHBe, riscul de purtător cronic este scăzut și rata de infecție la nou-născut este de 30%;
* mama purtătoare de AgHBe și anticorpi antiHBe riscul de transmitere a infecției este foarte mic și riscul de purtător sănătos este de 10-20%;
* mama purtătoare de anticorpi anti-HBs - riscul de transmitere la nou-născut este 0.

**Manifestări clinice**

Cele mai multe infecții cu virus В sunt subclinice sau asimptomatică: fără icter, cu creșterea moderată a transaminazelor, cu ușoară hepatomegalie și cu prezența AgHBs. Nou-născuții proveniți din mame cu hepatită В în ultimul trimestru de sarcină pot prezenta hepatită acută icterigenă sau anicterigenă cu creșterea marcată a transaminazelor, cu stare generală alterată, cu hepatomegalie, sau pot prezenta hepatită fulminantă. Majoritatea nou- născuților devin purtători cronici de AgHBs dacă mamele prezintă și AgHBe și ulterior 1/3 din ei dezvoltă hepatită cronică, progresivă, care în final duce la ciroză, sau carcinoame hepatocelulare.

**Diagnosticul de laborator**

* țeste serologice specifice: determinarea AgHBs, AgHBe, anticorpilor antiHBs, antiHBe, antiHBc;
* teste hepatice nespecifice: transaminaze, bilirubina,

**Profilaxie și tratament**

CDC estimează că pe an au loc 22000 de nașteri la femei AgHBs pozitive, și, dacă nu se face monoprofilaxie la naștere, 6000 de copii vor deveni purtători cronici. Inițierea vaccinării antiVHB și administrarea de imunoglobulină specifică antiVHB este eficientă în proporție de 85-95% în prevenirea dezvoltării statusului de purtător cronic la acești copii. CDC recomandă ca toate femeile cu risc crescut să fie incluse într-un screening pentru AgHBs în timpul sarcinii, totuși doar 35-65% din acestea sunt purtătoare de AgHBs și deci nu s-ar justifica screeningul. în prezent se recomandă screening la toate femeile gravide la primul control medical.

Femeile AgHBs negative, cu risc înalt de infecție trebuie retestate mai târziu în timpul sarcinii.

**Vaccinarea antihepatitică В și imunoprofilaxie**

Vaccinarea primară constă în administrarea a 3 doze de vaccin intramuscular, o doză în primele 24 de ore de la naștere, următoarele doze la 2 luni și 6 luni de la naștere (schema 0-2-6).

Gravidele susceptibile cu expunere la sângele infectat sau care au avut contact sexual cu purtător cronic de AgHBs trebuie să primească profilaxie, sarcina nu este o contraindicație pentru vaccinarea antiVHB, dar majoritatea autorilor recomandă evitarea vaccinării în primul trimestru de sarcină, deși nu se cunoaște nici un risc matern sau fetal. Imunoprofilaxia după expunerea la sânge contaminat, constă în 2 doze de imunoglobulină antiB, prima doză în primele 24 de ore de la expunere, a 2-a doză o lună mai târziu. ! Nu se cunosc efectele secundare administrării de imunoglobulină la gravide.

**Profilaxie la nou-născut**

Nou-născuții din mame pozitive cu AgHBs trebuie spălați precoce pentru a îndepărta secrețiile infectate, iar aspirarea secrețiilor gastrice (dacă este necesară) trebuie făcută cu blândețe pentru a evita lezarea mucoasei și a permite pătrunderea virusului В în sânge.

Nașterea prin cezariană a fost susținută de unii autori pentru a reduce riscul de transmitere a virusului В însă alți autori nu recomandă acest lucru.

* respectarea precauțiunilor universale pentru personal, vaccinare antihepatitică В, a tuturor nou-născuților indiferent de serologia mamei;
* vaccinare anti-VHB, prima doză la naștere și următoarele doze la 1 și 6 luni (schema 0-1-6); alimentația la sân trebuie permisă pentru nou-născuții care au început imunoprofilaxia;

Academia Americană de Pediatrie recomandă vaccinarea tuturor nou-născuților indiferent de statusul lor antigenic. Nou-născuții din mame cu AgHBs pozitiv vor primi imunoglobulină anti-B și vaccin anti-HBs. Administrarea de imunoglobulină este eficientă dacă se face cât mai curând de la naștere dar și în primele 12 ore în doză de 0,5 ml intramuscular. Celelalte doze vor fi administrate la 1-2 săptămâni, respectiv 6 luni. Nou-născuții din mame AgHBs negative nu necesită administrarea de imunoglobulină anti-B. Nou-născuții prematur răspund în general bine la vaccinarea anti-VHB dacă prima doză se administrează la o lună vârstă post-natală sau la externarea din maternitate. Nou-născuții cu greutate sub 1500 grame care primesc prima doză de vaccin în primele 72 de ore de viață, vor avea niveluri Ac anti-HBs protectoare, mai scăzute decât cei cu greutate și vârstă de gestație similară care au primit prima doză la o lună.

Este posibil ca sugarii care devin purtători cronici de AgHBs în ciuda profilaxiei corecte să fi fost infectați in utero sau e posibil ca mamele lor să fi avut o cantitate crescută de virusuri sau să fi fost infectate cu mutanți de virus care nu răspund la vaccin. Sugarii imunizați născuți din mame antigen-pozitive trebuie testați la 6 luni sau mai târziu pentru AgHBS și anticorpi antiHBs. Cei care au teste negative pentru ambele trebuie să primească doza a 4-a de vaccin și să fie testați la o lună după vaccinare.

**Infecția cu virus hepatitic de tip C**

*Virusul hepatitic C dă un procent important de hepatite acute și cronice, în SUA aproximativ 4 milioane de oameni sunt infectați cu virus C, o frecvență mare întâlnindu-se și în Europa de Est și Africa, unde 15% din populație este seropozitivă cu virus C.*

**Epidemiologie**

Virusul C se transmite mai ales parenteral prin transfuzii de sânge, droguri administrate intravenos, dializă, expunere profesională la sânge infectat, transplant de organe, loturi contaminate de imunoglobuline de administrare intravenoasă.

Rata de transmitere verticală de la mamă la copil este scăzută, aproximativ 10% (între 0-25%). Prezența ARN-ului viral la mamă la naștere este cel mai important factor asociat cu transmiterea verticală. Rata de transmitere de la mamă la copil este mai mare cu o medie de 5-36% dacă mama este și HIV pozitivă. Transmiterea prin lapte de mamă este necunoscută.

**Manifestări clinice**- Infecția cu virus hepatitic C este în mare parte asimptomatică, în 25% din cazuri apare icterul, iar hepatită fulminantă este rară. Mare parte a nou-născuților dezvoltă o infecție cronică cu virus C, iar 1-4% din pacienții infectați au risc de carcinom hepatocelular.

**Diagnostic**

Testele serologice permit detectarea anticorpilor HVC, dar nu permit diferențierea între infecția acută și cronică.

Testul imunoenzimatic EIA-3 este utilizat în screening și are o sensibilitate de peste 97%.

Cel mai util test este testul cantitativ de revers transcriptaza PCR.

**Tratament**

Nu este recomandat screening de rutină la toate gravidele pentru infecție cu virus C, testarea ar trebui făcută numai la femeile cu risc crescut.

De asemenea, nu se recomandă profilaxia cu imunoglobulină a nou-născuților din mame infectate. Deoarece pasajul transplacentar al anticorpilor anti-HVC poate persista mai multe luni, se recomandă ca nou-născuții să nu fie testați pentru anticorpi anti-VHC sub 1 an.

Nou-născuții și copiii găsiți infectați cu virus C necesită monitorizare periodică din cauza riscului crescut de boală hepatică severă.

**INFECȚIA CU PARVOVIRUSUL B19**

**Parvovirusurile** reprezintă o familie de virusuri ADN cu tropism celular larg și o varietate de gazde de la o varietate de specii de nevertebrate, până la mamifere. Există doi patogeni umani în această familie: parvovirusul B19 (PB19) și bocavirusul.

PB19 are tropism celular pentru linia eritroidă. Receptorul celular pentru acest virus este antigenul P de grup sanguin, întâlnit la nivelul hematiilor, eritroblaștilor, megacariocitelor, celulelor endoteliale, placentei, ficatului fetal și celulelor miocardice. Această specificitate de țesut se corelează cu locația anomaliilor clinice (anemie, cu sau fără trombocitopenie, miocardită fetală). Absența antigenului P este extrem de rară, dar aceste persoane sunt rezistente la infecția cu parvovirus. Comparativ cu alți patogeni umani, PB19 este un virus relativ recent, dar de la descrierea inițială, a fost asociat cu o varietate de sindroame clinice și simptome în populații diverse de pacienți.

Infecția cu PB19 este în majoritatea cazurilor prin picături din secrețiile orale sau nazale, dar există și cazuri de infecție prin produse din sânge sau transmitere congenitală. Femeile care lucrează în învățământul preșcolar, primar și gimnazial sunt în mod particular susceptibile la infecția în cursul sarcinii, precum și mamele de copii școlari, iar epidemiile se produc în general în perioada februarie-martie. Prevalența infecției crește pe parcursul copilăriei, astfel încât jumătate dintre femeile fertile sunt imune la infecția primară. Infecția la adult, ca de exemplu în cursul sarcinii, nu se manifestă în general cu erupția cutanată clasică, fiind în general asimptomatică.

**Manifestările clinice** se caracterizează printr-un prodrom și o perioadă de stare. Prodromul, cu manifestări ușoare, constă în febră joasă, simptome respiratorii și curbatură. Eritemul infecțios determinat de PB19 apare în copilărie în trei stadii, care se pot suprapune: inițial apare erupția facială sub forma clasică de «obraz pălmuit». Ulterior, erupția se extinde la nivelul toracelui și extremităților proximale, ca un eritem macular difuz. Ultimul stadiul se caracterizează prin dispariția bruscă a leziunilor maculare care lasă pe tegumente un aspect reticular, dantelat. în momentul apariției exantemului, copilul nu mai este contagios.

Se estimează că în perioadele endemice, 1-4% dintre femeile susceptibile se infectează în cursul sarcinii. Infecția cu PB19 are manifestări în general nespecifice la femeia gravidă, dar cel mai caracteristic simptom este artralgia simetrică la nivelul articulațiilor mici, distale.

Rata de transmitere transplacentală a infecției variază între 33-50%.

Infecția primară maternă cu PB19 în cursul sarcinii a fost asociată cu hidrops fetal non-imun, moarte fetală intrauterină (mai ales dacă infecția maternă are loc în prima jumătate a sarcinii) sau infecție neonatală asimptomatică (în cazul infecției materne primare de ultim trimestru).

**Diagnosticul retrospectiv** implică PB19 în -10% din cazurile de hidrops fetal non-imun. Se speculează că secvența patogenică ar putea fi următoarea: infecția maternă primară transfer transplacentar de PB19 —► infecția precursorilor liniei eritroide —► inhibiția hematopoiezei —► anemie severă —► insuficiență cardiacă congestivă —► edeme. Miocardita și hepatita fetală contribuie la severitatea manifestărilor clinice.

**Diagnostic**

* culturile tisulare nu pot fi utilizate în diagnosticul infecției cu PB19, din cauză că omul este singura gazdă cunoscută;
* determinarea IgG și IgM serice este cel mai practic test: IgG sunt absente în cazul gazdelor susceptibile, IgM apar la 3-7 zile după momentul infecției, în aproximativ 90% din cazuri;
* antigenele virale pot fi detectate cu ajutorul RIA (radioimmunoassay), ELISA, imunofluorescență, PCR;
* indirect antenatal- ultrasonografic: fluxul sanguin la nivelul arterei cerebrale medii, pentru detectarea anemiei fetale.

**Tratament**

* preventiv - este de bază (monitorizarea gravidelor expuse);
* suportiv - administrarea de imunoglobuline i.v., transfuzii intrauterine de sânge în cazul agravării hidropsului;
* curativ - nu există agenți antivirali eficienți împotriva PB19.

**RUBEOLA CONGENITALĂ**

**Epidemiologie și patogeneză**

Consecința infecției cu virus rubeolic este sindromul rubeolei congenitale care poate apărea când virusul rubeolei se transmite in utero în timpul infecției primare materne.

Infecția rubeolică anterioară concepției nu prezintă risc pentru făt, dar când aceasta survine în primele 12 săptămâni de sarcină, virusul rubeolic traversează placenta și induce infecție fetală generalizată și persistentă în aproape 80% din cazuri. Defecte congenitale apar în aproximativ 85% din cazurile cu infecție în primele 12 săptămâni de gestație, iar cazurile cu rubeolă în primele 8 săptămâni prezintă cel mai frecvent defecte multiple sau se soldează cu avort spontan (20%). După 12 săptămâni riscul de afectare a fătului scade considerabil, cu doar câteva cazuri de surditate raportate la 17-18 săptămâni de gestație.

Mecanismele patogenice ale efectului teratogen indus de rubeolă nu sunt bine cunoscute, cea mai frecventă ipoteză este cea care sugerează implicarea directă a replicării virale în clonele celulare fetale în timpul organogenezei.

**Manifestări clinice**

Virusul rubeolic poate infecta unul sau toate organele fetale și persistă pentru o lungă perioadă de timp, de aceea rubeola congenitală ar trebui considerată o boală cronică cu un spectru larg de manifestări clinice, de la nou- născut mort la nou-născut cu multiple malformații congenitale sau nou-născut aparent sănătos.

**Manifestările clinice sunt grupate în 3 categorii:**

* Fenomene tranzitorii: trombocitopenie, hepatită.
* Defecte structurale permanente: malformații congenitale de cord, cataractă (50% bilaterală).
* Defecte apărute în timp: surditate, diabet zaharat, afectarea SNC.
  + în perioada neonatală pot apărea și infecții fără semne clinice și acestea nu se observă mai devreme de luna a 2-a de viață.
* *Sindromul de rubeolă congenitală (embriopatia rubeolică - sindromul Gregg) este în accepțiunea clasică o triadă formată din:*
* Cataractă
* Surditate neuro-senzorială
* Malformații cardiace.

- Cataracta și microftalmia apar la 1/3 din cazuri.

Surditatea de percepție apare prin anomalii de dezvoltare a cohleei și organului Corti. Este singura care poate apărea ca o manifestare izolată a rubeolei congenitale, în special când infecția s-a produs după primul trimestru de sarcină.

Malformațiile congenitale de cord apar la cel puțin 50% din copiii infectați în primele 8 săptămâni de gestație și includ cel mai adesea persistența canalului arterial și stenoza/hipoplazia de arteră pulmonară.

**Alte semne clinice prezente la naștere pot fi grupate în fetopatia rubeolică, care evoluează cu afectări multiple - hematologică, viscerală, neurologică, osoasă:**

* RCIU,
* Hepatosplenomegalie,
* Trombocitopenie,
* Semne de meningoencefalită,
* Semne de pneumonie interstițială,
* Adenopatie,
* Radiotransparență osoasă
* Prematuritate,
* Hepatită,
* Anemie,
* Retinopatie “în sare și piper",
* Purpură,
* Peteșii,
* Rash.

*Meningoencefalita apare la 10-20% din cazuri, poate determina retard mental și motor și se poate prezenta ca o panencefalită cronică progresivă.*

**Tulburări cronice în evoluție:**

* Endocrinopatii: Diabet zaharat tip 1,
* Agravarea/apariția bruscă a defectelor de auz - 66%,
* Leziuni oculare - 80%,
* HTA secundară prin stenoză de arteră renală sau aortă - 50%,
* Retard mental progresiv - 40%,
* Retard psihomotor - 60%.

În plus față de sindroamele congenitale, infecția mamei în apropierea nașterii este frecvent asociată cu boli neonatale fatale, posibil din cauza expunerii fetale la viremia transplacentară în absența anticorpilor materni protectori.

**Diagnostic**

Diagnosticul de rubeolă congenitală trebuie suspectat pentru orice nou-născut din mamă cu rubeolă dovedită sau bănuită în timpul sarcinii sau la orice copil cu RCIU sau cu alte stigmate de rubeolă congenitală.

Izolarea virusului se face din nasofaringe, secreții conjunctivale, urină, LCR, sânge prin PCR sau cultură virală.

Rubeola congenitală este cel mai ușor diagnosticată prin detectarea IgM specifici în ser sau secreții orale prelevate înainte de 3 luni de viață. Se recomandă detectarea în ser a IgM prin imunoanaliză enzimatică de captare (EIA). Testarea IgM este mai puțin exactă după vârsta de 3 luni deoarece nivelele de IgM scad, dar prin metode sensibile de analiză aceștia pot fi detectați la 85% din copiii simptomatici la 3-6 luni și la peste 30% la vârsta de 6-12 luni. După vârsta de 18 luni anticorpii de tip IgM devin nedetectabili. Un rezultat negativ la testarea IgM prin EIA în primele 3 luni de viață exclude practic infecția congenitală.

De asemenea este posibilă stabilirea diagnosticului prin demonstrarea persistenței IgG în probe de ser prelevate între 6 și 12 luni de viață.

*Diagnosticul serologic* de rubeolă congenitală nu mai poate fi stabilit după vaccinare anti-rubeolică sau ROR, deși copiii cu rubeolă congenitală pot să nu răspundă corespunzător la vaccinare.

**Determinări nespecifice:**

* Trombocitopenie,
* Hiperbilirubinemie,
* Anemie hemolitică,
* Transaminaze serice crescute,
* în LCR - proteinorahie crescută, pleiocitoză.

**Alte examene complementare:**

* Radiografia oaselor lungi: hipertransparență metafizară.
* Examen oftalmologie
* Echografie transfontanelară
* Echocardiografie
* Computertomografie.

**Tratament**: *Profilactic:*

* Vaccinarea antirubeolică a copiilor protejează de rubeolă și elimină riscul de infecție primară încă din copilărie.
* Vaccinarea femeilor fertile care nu au prezentat rubeolă în copilărie.
* Imunizarea pasivă cu imunoglobuline nu garantează protecție fetală.

!!! Nu există o terapie virală eficientă pentru rubeola congenitală. Acești copii necesită eforturi de recuperare, monitorizare continuă a defectelor de auz precum și a celorlalte defecte ce pot apărea ca urmare a infecțiilor intrauterine. Izolarea nou-născutului trebuie instituită imediat ce infecția a fost suspectată. Copiii cu rubeolă congenitală trebuie considerați contagioși în primul an de viață, cu excepția acelora care prezintă 2 culturi negative obținute la distanță de o lună, după 3 luni de viață.

**INFECȚIA CU CITOMEGALOVIRUS**

**Epidemiologie și patogeneză**

Boala citomegalică este cea mai frecventă infecție congenitală recunoscută și cea mai comună cauză infecțioasă de retard mental și restricție de creștere intrauterină la nou-născuți, afectând aproximativ 1% din nou-născuții vii. Seropozitivitatea la femeile fertile este între 50-85% în Europa de Est și peste 90% în Africa.

Transmiterea de la mamă la făt se face *transplacentar* și gravitatea injuriilor fetale este mai mare în cazul infecției primare și la cele apărute în prima jumătate a gestației. Imunitatea maternă nu împiedică transmiterea transplacentară, dar scade până la 0 afectarea fetală. Patologia fetală poate fi determinată de replicarea virală continuă în organele afectate, vasculite și alte leziuni mediate imun, precum și de capacitatea de apărare a gazdei.

În infecțiile materne recurente, imunitatea maternă persistentă poate inhiba viremia, și anticorpii transplacentari pot stopa transmiterea virală la făt. Reactivarea infecției materne însoțită de prezența cervicală a virusului conduce la transmiterea intrapartum, dar nou-născutul rămâne asimptomatic în cele mai multe cazuri. Transmiterea *intrapartum* prin secreții cervicale și postpartum prin laptele de mamă și produse de sânge nu sunt de neglijat.

**Manifestări clinice**

Cel mai frecvent nou-născutul este asimptomatic. Doar 10% din nou-născuți sunt simptomatici în perioada neonatală.

Cele mai frecvente semne clinice sunt:

* Hepatosplenomegalia,
* Trombocitopenia,
* Leziuni cutanate: peteșii, purpură, pete cu aspect de „brioșă cu mure”, care reflectă eritropoieza extramedulară
* Icter cu bilirubină directă crescută.

**Forma septicemică** (citomegalia generalizată, maladia generalizată a incluziilor citomegalice) se întâlnește în mai puțin de 5% dintre nou-născuții infectați, care sunt frecvent cu greutate mică la naștere și/sau prematuri. Această formă clinică complică o infecție hematogenă transplacentară; în mod excepțional ea este cauzată de transfuzii masive sau repetate la prematuri.

*Manifestările clinice* apar de la naștere sau din primele ore după naștere, în cazul infecției hematogene transplacentare. Tabloul clinic de septicemie se constituie rapid, cuprinzând:

* icter cu bilirubină liberă (inițial), apoi, după câteva zile, cu bilirubină directă (bilirubină conjugată reprezentând 40-50% din bilirubină totală);
* purpură peteșială și eventual echimotică, uneori hemoragii viscerale (hematemeză, melenă, hematurie) cauzate de trombocitopenii de origine centrală (megacariocite medulare diminuate), uneori de un deficit al factorilor de coagulare (deficit legat de hepatită și/sau de CID); paloare cauzată de anemie de tip hemolitic cu eritroblastoză sangvină;
* tulburări ale reglării termice, uneori cu febră de 39°C.

*La examenul obiectiv se notează o afectare, mai mult sau mai puțin difuză:*

* hepatomegalie importantă +/- splenomegalie. Hepatita se traduce biologic prin hiperbilirubinemie conjugată, transaminaze serice crescute, scăderea importantă a factorilor complexului protrombinic.
* afectare pulmonară tradusă prin tuse, dispnee, bătăi ale aripilor nasului, tiraj, cu aspect radiologie de pneumonie interstițială difuză.
* meningoencefalită, caracterizată clinic prin convulsii, letargie, hipotonie difuză, absența reflexelor arhaice; se poate asocia microcefalie.

Din punct de vedere al evoluției și prognosticului se remarcă faptul că aproximativ 25% dintre copiii simptomatici decedează în primii ani de viață prin afectare neurologică gravă, disfuncții hepatice, suprainfecții bacteriene, hemoragii, fenomene de CID.

*Evoluția formei septicemice este variabilă*, deși în ansamblu este gravă. Decesul se produce obișnuit, în câteva zile, prin hemoragii sau stare de rău convulsiv. Supraviețuirea este totuși posibilă. Icterul, semnele hemoragice regresează, apoi dispar în câteva săptămâni sau luni. Hepatita, deseori prelungită, evoluează spre ciroză. Pneumonia interstițială are, de asemenea, o evoluție prelungită. Sechelele neurosenzoriale se întâlnesc în 85% dintre cazuri.

*Cea mai frecventă complicație pe termen lung este deficitul de auz* - surditatea neuro-senzorială, care apare la 50-60% la copiii simptomatici, și la 5-10% la copiii asimptomatici. Jumătate dintre acești copii dezvoltă deficit sever după primul an de viață, de aceea orice nou-născut care nu „promovează” screening-ul auditiv din maternitate, trebuie suspectat de infecție cu CMV și testat.

**Diagnosticul**

*-Matern-* aparține obstetricianului și se bazează pe evidențierea infecției primare materne și a anomaliilor ecografice fetale.

*-La nou-născut-* cea mai sensibilă și specifică metodă este izolarea CMV în culturi din urină. Pentru confirmarea contaminării intrauterine culturile trebuie să fie pozitive în primele 2 săptămâni. După acestă perioadă se consideră că infecția s-a produs intra sau postpartum. Pentru confirmare, trebuie dovedit că urina din primele două săptămâni nu conține anticorpi anti-CMV.

*Examenul citologic* evidențiază în sedimentul urinar proaspăt celulele caracteristice  mari, cu incluziuni cu aspect „în ochi de bufniță"

*Testele serologice* de detectare a Ac de tip IgM specifici sunt dificile din cauza slabei specificități și sensibilități a celor mai multe metode, precum și din cauza capacității imprevizibile a nou-născutului de a produce IgM specifici virali. în prezent se folosesc de preferință ca teste de serodiagnostic teste ELISA automatizate, pentru punerea în evidență a unor cantități minime de anticorpi și detectarea diferitelor clase de imunoglobuline și teste de detecție rapidă (aglutinarea particulelor de latex, ELISA rapid)

*Determinări nespecifice:*

* IgM din cordon > 20 mg/dl,
* Limfocitoză 5-42%,
* TGO > 80 UI
* Trombocitopenie,
* Bilirubină indirectă crescută, Proteinorahie > 120 mg/dl.

**Tratament**

***Profilactic*** vizează: măsuri de igienă a gravidelor și personalului sanitar, vaccinare anti-CMV - în prezent mai multe forme de vaccin anti-CMV sunt evaluate în trialuri clinice, imunizare pasivă prin administrare de imunoglobulină specifică anti-CMV femeilor cu risc de a transmite infecția la făt, controlul sângelui de transfuzat pentru prezența CMV, restricția alăptării - infecția neonatală se poate produce secundar ingestiei de lapte matern infectat, dar acest tip de infecție determină foarte rar simptome sau sechele semnificative atât la nou-născuții la termen, cât și la prematuri. Congelarea la -20°C sau pasteurizarea s-au dovedit eficiente în reducerea sau eliminarea completă a încărcăturii virale din lapte, însă ambele procedee afectează compoziția laptelui matern. Administrarea laptelui matern proaspăt la prematurii cu greutate foarte mică este controversată, deși datele actuale sugerează că riscul efectiv al infecției simptomatice severe cu CMV este foarte redus, chiar și la cei foarte imaturi. Fără îndoială sunt necesare studii suplimentare pentru ca cercetătorii și clinicienii să ajungă la un consens în ceea ce privește riscul de transmitere a infecției simptomatice cu CMV prin laptele matern la prematuri.

***Curativ:*** - Studiile cu numeroși agenți antivirali au fost descurajante.

- Eficiența **ganciclovirului** la copilul cu infecție intrauterină simptomatică a fost dovedită prin îmbunătățirea funcției auditive la copiii la care s-a administrat. Recomandarea de tratament cu ganciclovir 6 mg/kg la 12 ore timp de 6 săptămâni este pentru nou-născuții cu infecție congenitală simptomatică. Se va avea în vedere că acest medicament prezintă efecte secundare toxice, de la moderate la severe, precum neutropenie, afectarea funcției renale, tumori gonadale, sau atrofie testiculară și de asemenea, nu determină rezoluția leziunilor SNC deja instalate.

- Alți agenți studiați: idoxuridin, citozinarabinozid, IFN-a, gamaglobulină anti-CMV hiperimună (CMVIG), valganciclovir cu administrare orală.

***Suportiv:*** - Administrarea de factor de stimulare a coloniilor de granulocite la pacienții cu neutropenie este eficientă în restaurarea numărului adecvat de neutrofile și permite continuarea terapiei.

**INFECȚIA CU VIRUS *HERPES SIMPLEX***

**Herpesul neonatal** poate fi contactat intrauterin, intrapartum sau postpartum. Infecția este cel mai frecvent determinată de VHS-2, dar 15-30% din cazuri pot fi atribuite VHS-1. Infecția herpetică neonatală este extrem de virulentă, încât de multe ori chiar terapia agresivă are doar eficiență minimă. întârzierea diagnosticului și a tratamentului a fost asociată cu progresia rapidă a bolii și creșterea dramatică a morbidității și mortalității.

**Epidemiologie și patogenie**

* Incidența infecției este de 1/2000-5000 nașteri pe an, cel mai incriminat fiind tipul 2 (75-80%).
* Transmiterea:
* cea *intrauterină* este rară - doar 5% din infecțiile neonatale cu VHS
* cel mai frecvent este *intrapartum* (86-90%), la nivelul tractului genital matern. Rata de transmitere poate fi de 10 ori mai mare la femeile care contactează infecția primară tardiv în cursul sarcinii față de cele cu boală recurentă. Factorii predictori pentru transmitere includ localizarea, numărul și durata leziunilor. Leziunile cervicale, spre deosebire de cele vulvare, precum și leziunile multiple și persistente, toate cresc riscul de infecție. Riscul de transmitere este cu atât mai mare cu cât membranele sunt rupte de mai mult timp sau în cazul monitorizărilor din scalpul fetal.
* strict *postnatală* (extrem de rară) - prin leziuni mamare sau de la personalul din spital și alți purtători asimptomatici.

Infecția genitală cu VHS este complexă din mai multe motive: multe infecții sunt asimptomatice, virusul se reactivează periodic de-a lungul vieții, iar infecția primară și cea recurentă nu pot fi diferențiate clinic. Expunerea neonatală la infecția genitală secundară este mult mai frecventă decât expunerea la o infecție primară. Riscul de contaminare neonatală este mai mare la infecția primară (30-35%) decât la cea secundară (5%).

**Manifestări clinice**

* Infecția dobândită intrauterin este clinic diferită de cea dobândită de la naștere.
* *Infecția in utero:*

Nou-născutul poate prezenta: leziuni cutanate (erupție veziculară caracteristică), cicatrici, corioretinită, micro/hidrocefalie, iar cazurile pot evolua fatal. Supraviețuitorii pot prezenta sechele neurologice severe: întârzieri în dezvoltare, defecte auditive și oculare.

* *Infecția perinatală -* poate fi împărțită în 3 entități clinice:

1. *Localizată la piele*, ochi, gură (forma SEM - skin, eyes, mouth) - 50%. Infecția se manifestă prin vezicule localizate la nivelul mucoaselor și pielii, cel mai adesea la nivelul părții prezentate (scalp, fese), dar și la nivelul feței, cavității orale, palmelor și plantelor. 10% din acești copii pot dezvolta mai târziu tulburări neurologice, keratoconjunctivită, cataractă, retinopatie, corioretinită. Vârsta medie de apariție a acestei forme este de 9-11 zile.
2. *Localizată la nivelul SNC* - 30%, apare între 16-30 de zile de viață.
3. *Diseminată*, implicând afectare multiorganică - 20%, cu mortalitate mare și risc crescut de sechele. Are cea mai rapidă dezvoltare, apărând la 1-7 zile de viață.
4. Deoarece leziunile veziculare sunt absente la peste 70% din copiii cu forma localizată la SNC sau forma diseminată, diagnosticul prompt necesită un mare grad de suspiciune clinică la cei cu simptome de sepsis sau meningoencefalită.
5. Forma diseminată mimează clinic sepsisul bacterian, cu prezența unei simptomatologii variate: iritabilitate/letargie, instabilitate termică, crize de apnee, icter, CID, șoc, hepatomegalie, convulsii.
6. Diagnosticul clinic precoce al encefalitei cu VHS este dificil în faza de debut, deoarece în acest moment parametrii pot fi normali. Mai târziu LCR prezintă pleiocitoză medie, proteinorahie crescută, glicorahie ușor scăzută.
7. Izolarea virusului din LCR se face foarte rar, de multe ori fiind necesară biopsie cerebrală (la necropsie) pentru determinarea anticorpilor monoclonali pentru VHS sau culturi care să confirme diagnosticul.
8. Cu tot tratamentul antiviral mortalitatea și morbiditatea sunt mai crescute în formele diseminate decât în celelalte forme.
9. *Semnele neurologice pot apărea în orice formă de boală și constau în:*

* Microcefalie,
* Tetraplegie spastică,
* Convulsii persistente rezistente la tratament,
* Orbire,
* Întârziere în dezvoltarea neurologică.

***Diagnostic***

Evaluarea gravidei - aparține obstetricianului.

*La nou-născut:*

*Diagnosticul* prompt al infecției cu VHS este necesar pentru a institui terapie antivirală cât mai precoce la nou- născuții infectați.

În prezența leziunilor veziculare, baza leziunii trebuie raclată și specimenul trimis atât pentru cultură virală, cât și pentru PCR. PCR este este o metodă de diagnostic rapid prin amplificare genică, ce detectează prezența cantităților minime de ADN viral din sânge, LCR și leziuni cutaneo-mucoase. Deși un test PCR pozitiv are valoare înalt predictivă pentru infecție, un rezultat negativ nu o exclude, astfel că terapia antivirală trebuie inițiată sau continuată în așteptarea confirmării diagnosticului prin izolarea virusului în cultură.

Cultura virală este cea mai sensibilă metodă și permite depistarea tipului de virus implicat. Timpul necesar pentru obținerea rezultatelor culturilor este 18-72 ore și depinde de concentrația virală. Pe lângă recoltarea probelor de la nivelul veziculelor cutanate, trebuie efectuate culturi virale și din orofaringe, nasofaringe, conjunctivă și rect, precum și din sânge și urină.

Examenul citologic din vezicule prin colorația Giemsa Tzanck (test nespecific, dar util) relevă: celule gigante multinucleate și incluzii intranucleare - eozinofilide.

Testele serologice ELISA sunt utile în diagnosticul herpesului neonatal, dar nu au valoare în infecția acută, din cauza ratei mari a rezultatelor fals-pozitive sau fals-negative. Copiii infectați pot fi seronegativi dacă infecția maternă este primară, anticorpii transplacentari fiind prezenți numai dacă infecția maternă este recurentă. De asemenea, răspunsul IgM poate fi absent sau întârziat neputând fi folosit pentru inițierea terapiei antivirale.

Determinări nespecifice:

* Transaminaze hepatice crescute;
* Hiperbilirubinemie;
* Trombocitopenie;
* Tulburări de coagulare;
* Examen radiologie pulmonar

***Tratament*** *Profilactic - nespecific*

Izolarea nou-născutului

Spălarea corectă a mâinilor

Prevenirea contaminării nou-născutului de la mamă este problematică deoarece infecția primară este asimptomatică, ca și majoritatea infecțiilor recurente. Se face prin evitarea expunerii nou-născutului la mama cu leziuni active sau prin interzicerea alăptării dacă mamele au leziuni la nivelul sânilor.

Testele de screening la femeile gravide și la purtători ar putea determina grupele cu risc de a face infecție primară sau recurentă în sarcină.

Prevenirea expunerii neonatale la VHS se face prin indicarea cezarienei sau tratament matern cu aciclovir când se obiectivează leziuni genitale. Herpesul genital în antecedente nu este o indicație de cezariană.

*Curativ:* Aciclovir (inhibitor selectiv al replicării virale) i.v. 10-20 mg/kgc/doză în perfuzie lentă 1-2 h, la 8 ore timp de 14 zile în forma SEM, însoțit de tratamentul local al leziunilor oculare, sau 21 zile în formele cu localizare SNC sau cea diseminată. După terminarea tratamentului intravenos, unii autori recomandă continuarea cu Aciclovir p.o. 300 mg/m2/doză, de 3 ori pe zi timp de 6 luni pentru prevenirea recăderilor, însă până la publicarea unor date privind doza optimă, durata, eficacitatea și siguranța profilaxiei orale, aceasta nu poate fi recomandată de rutină, ci doar în situații clinice particulare sau ca parte a unui protocol de cercetare.

*Suportiv:* confort termic, oxigenare adecvată, tratamentul local al elementelor cutanate cu diferite substanțe topice.

**INFECȚIA CU *TREPONEMA PALLIDUM***

Pe plan mondial, sifilisul continuă să aibă un impact major asupra sănătății publice, afectând peste 12 milioane de adulți, iar sifilisul congenital rămâne o cauză importantă de mortalitate fetală și neonatală. Deși în alte domenii biomedicale s-au înregistrat progrese marcate, metodele de management și control pentru sifilis s-au modificat foarte puțin în ultimii 60 de ani.

Sifilisul congenital poate fi prevenit prin screening serologic prenatal de rutină și tratamentul femeilor infectate și al partenerilor sexuali ai acestora. în mare parte, programele de screening prenatal au reușit aproape eliminarea sifilisului congenital în majoritatea țărilor dezvoltate, acesta fiind considerat până recent o boală a trecutului, însă în zonele mai sărace ale lumii incidența sifilisului congenital s-a menținut ridicată.

*Treponema pallidum,* agentul etiologic al sifilisului, este o spirochetă mobilă, necultivabilă, Gram negativă, microaerofilică și mult prea subțire pentru a fi observabilă la microscopul luminos.

Ultrastructural *Treponema pallidum* are o membrană celulară la exterior, un flagel periplasmic situat la capătul fiecărei celule, un perete celular și o membrană citoplasmatică multistratificată. O capsulă amorfă dintr-un singur strat îmbracă organismul. Au fost descrise mai multe proteine atașate la membrana externă, dar de 10 ori mai puține decât în cazul bacteriile Gram negative. Această proprietate a fost incrimitată în cronicizarea infecției sifilitice.

Fiecare tulpină infectantă posedă o diversitate antigenică deosebită și capacitatea de a eluda sistemul imun, astfel explicându-se incapacitatea anticorpilor generați împotriva unei tulpini de a proteja împotriva atacurilor altor tulpini heterologe.

*Din fericire T. pallidum, spre deosebire de alți patogeni care determină infecții transmise sexual, nu a dezvoltat până în prezent rezistență la penicilină, deși există în mod clar potențial pentru acest fenomen*

***Transmiterea***

Transmiterea verticală a *T.pallidum* are loc transplacentar ca o consecință a spirochetemiei materne. Transmiterea transplacentară este susținută de identificarea *T.pallidum* la nivelul placentei femeilor infectate, modificări placentare asociate cu sifilisul congenital și identificarea *T.pallidum* în lichidul amniotic și sângele fetal din sarcinile complicate cu sifilis.

Infecția intrauterină poate avea loc în orice moment al sarcinii, dar riscul de infecție crește odată cu creșterea vârstei sarcinii. Transmiterea transplacentară în timpul spirochetemiei materne se poate produce începând cu săptămânile 9-10 de gestație și la orice moment ulterior al sarcinii. Riscul de transmitere verticală a sifilisului este dependentă de stadiul și durata infecției materne.

Transmiterea verticală se produce mai frecvent în cazurile cu sifilis primar sau secundar decât cu sifilis latent. în cazul femeilor cu infecție recentă (durată mai mică de 4 ani), 40% sunt nou-născuți vii cu sifilis congenital, dintre care 1/3 mor în perioada neonatală, 20% sunt avorturi spontane survenite cel mai adesea după 18 săptămâni de gestație, 20% sunt LBW sero-negativi și doar 20% sunt nou-născuți sănătoși la termen, neinfectați.

Rata crescută de transmitere asociată infecției recente la mamă se datorează probabil spirochemiei mari din stadiile precoce ale sifilisului. Riscul diminuează după 4 ani de la infectare, chiar și în absența tratamentului: doar 2% din nou-născuții din mame cu boală veche în stadiu avansat au sifilis congenital.

Există și posibilitatea infecției nou-născutului prin contact direct cu sângele matern sau cu leziunile genitale ale mamei în momentul nașterii.

**SIFILISUL CONGENITAL**

***Epidemiologie:***

Numărul cazurilor de sifilis congenital raportate la CDC (Centers for Disease Control and Prevention - Atlanta, GA, Statele Unite ale Americii) a crescut treptat între anii 1980-1991, reflectând o creștere reală a cazurilor de sifilis matern primar și secundar și o schimbare în ceea ce privește definirea cazurilor de sifilis congenital.

Noua definire a cazurilor a fost implementată cu scopul de a oferi un ghid pentru raportarea, dar nu și pentru diagnosticarea sifilisului congenital. Modificările CDC iau în considerare nașterile cu feți morți precum și nou-născuții cu mame netratate pentru sifilis ca fiind posibil infectați, indiferent de simptomatologia sau de rezultatele analizelor ulterioare.

**Tabel 5. Definirea sifilisului congenital**

|  |  |
| --- | --- |
| **Cazuri confirmate** | **Un copil la care a fost identificată *T. pallidum* la microscopul cu câmp întunecat, prin Ac fluorescenti sau cu alte colorații specifice în fragmente din leziuni, placentă, cordon ombilical sau autopsie.** |
| Cazuri prezumtive | * Orice copil a cărui mamă nu a primit tratament pentru sifilis la naștere sau care nu a fost tratată corect   (ex: tratamentul care nu s-a făcut cu penicilină sau s-a administrat penicilină mai puțin 30 zile înainte de naștere), indiferent de starea copilului.   * Orice nou-născut care are un test de reacție pozitiv * Evidențierea sifilisului congenital la examenul fizic * Evidențierea sifilisului pe radiografia de oase lungi * Test VDRL pozitiv în LCR * Evidențiere în LCR a celularității crescute sau proteinorahie (fără altă cauză) * Titruri serologice cantitative netreponemice mai mari decât la mamă. * Test FTA-ABS-19S-lgM pozitiv |

Deoarece transmiterea verticală a **Treponeme! pallidum** nu apare în toate cazurile, noua definiție include un număr de copii neinfectați în categoria „cazurilor prezumtive". Vechea nomenclatură subestimează adevărata incidență a sifilisului congenital. Mulți copii nediagnosticați la naștere au fost tratați prezumtiv, dar nu au fost raportați deoarece diagnosticul nu a putut fi confirmat, alții au fost raportați inconstant sau la sfârșitul urmăririi lor.

**Manifestări clinice**

Cei mai mulți din nou-născuții cu sifilis congenital sunt asimptomatici la naștere. Copiii care dezvoltă manifestări clinice în primii 2 ani de viață sunt considerați cu sifilis congenital precoce, pe când cei cu manifestări ulterioare sunt incluși în categoria sifilisului congenital tardiv. Placenta poate fi mai voluminoasă și mai palidă decât în mod normal. Principalele modificări histopatologice sunt:

Proliferare focală a vilozităților cu necroză și infiltrat cu mononucleare focale;

Proliferare endovasculară și perivasculară în vasele vilozitare, mergând spre obstrucție vasculară;

Imaturitate vilozitară focală sau difuză.

Funiculita necrozantă, un proces inflamator profund ce afectează matricea cordonului ombilical și este acompaniată de flebite și tromboze, este frecvent întâlnită la feții morți la naștere și la nou-născuții simptomatici la naștere.

Majoritatea nou-născuților sunt asimptomatici la naștere. Semnele clinice de sifilis congenital apar la aproximativ 2/3 din nou-născuții afectați în timpul celei de-a treia până la a opta săptămână de viață și până în cel mult 3 luni.

Semnele clinice ale sifilisului congenital au fost împărțite în mod arbitrar în manifestări apărute în primii 2 ani de viață (sifilis congenital precoce), ca rezultat al infecției și inflamației active și cele care apar mai târziu (sifilisul congenital tardiv), sechele ale manifestărilor precoce sau reacții ale inflamației continui.

Simptomele pot fi **generale și nespecifice** febră, limfadenopatie, iritabilitate, insuficiența creșterii și dezvoltării. Mai caracteristică (deși mai rar întâlnită) ar putea fi triada: rinită, pemfigus palmo-plantar și splenomegalie.

Severitatea bolii clinice poate varia de la mediu la fulminant. Prematurii sunt mult mai afectați decât nou-născuții la termen, aceștia putând prezenta doar hepatomegalie, detresă respiratorie și leziuni ale pielii. Nou-născuții infectați congenital sunt de obicei mici pentru vârsta gestațională

**Afectarea hepatică**

Hepatosplenomegalia apare în 50-90% din nou-născuții cu sifilis congenital precoce (prin hematopoieză extramedulară și prin inflamație subacută hepatică și splenică). Icterul cu hiperbilirubinimie atât directă, cât și indirectă, la 33% din cazuri se poate produce prin hemoliză sau hepatită. Hepatita sifilitică este frecventă și poate fi înrăutățită prin administrarea de penicilină. Hepatita sifilitică fulminantă se poate manifesta cu hipoglicemie, acidoză metabolică, encefalopatie, fenomene de CID, șoc. Anomaliile hepatice și splenice pot persista mai mult de un an după tratament. Ciroza hepatică este rar întâlnită.

**Afectarea limfatică**- limfadenopatia generalizată este găsită la 20-50% din nou-născuții cu sifilis congenital. Nodulii măriți sunt fermi și izolați.

**Leziunile cutaneo-mucoase (sifilidele)** sunt de variate tipuri și apar la 70% din cazurile de sifilis congenital.

**Erupția veziculo-buloasă** este patognomonică. Lichidul din vezicule abundă în spirochete active și este foarte infecțios. Sediul palmo-plantar este caracteristic. Conținutul bulelor devine rapid purulent. Ele se sparg în câteva zile lăsând dermul denudat, acoperit de cruste brune, extrem de contagioase (fig. 1.39).

Sifilidele eritemato-papuloase (și ele „semn de certitudine") apar ceva mai târziu (între săptămânile a doua și a patra), la început pe fese și coapse, generalizându-se ulterior. Au aspectul unor pete rotund-ovalare, ușor proeminente de culoare roz-jambon sau violacee. Unele dintre ele prezintă un lizereu periferic scuamos (sifilidele papulo- scuamoase).

Sifilidele papulo-erozive (infiltrative) au dispoziție periorală la nivelul comisurilor sau perianal. La acest nivel, pielea este îngroșată, fisurată, sângerândă. Vindecarea lor lasă cicatrici. Unele dintre ele se ulcerează, acoperindu-se de cruste (sifilide papulo-crustoase). Evoluția naturală a tuturor acestor leziuni este la vindecare în câteva săptămâni, lăsând zone pigmentare sau cicatrici (periorale, perianale) albicioase, foarte evocatoare.

**Rinita sifilitică** este considerată patognomonică. Ea apare între 15 și 30 de zile de viață la 50% dintre nou- născuții infectați, este totdeauna bilaterală, are evoluție afebrilă și se traduce prin obstrucție nazală marcată (care împiedică alimentația) și coriză care devine rapid purulentă, verzui-murdară, fetidă, uneori sanguinolentă. Precede de obicei apariția erupției cutanate cu 1-2 săptămâni. Se asociază leziuni erozive narinare și ale septului nazal (deformarea în șa a nasului din sifilisul congenital tardiv) și la nivelul buzei superioare. Evoluția este cronică, neinfluențată de tratament (cu excepția celui specific).

**Anomalii osoase**

Leziunile osteo-articulare sunt cele mai sugestive pentru diagnostic. Implicarea osoasă se produce la 60-80% din cazurile de sifilis congenital precoce netratat. Modificările clinico-radiologice includ trei aspecte caracteristice: osteocondrită, periostită, osteomielită.

**Osteocondrita** este cea mai frecventă dintre aceste leziuni (peste 80% dintre cazuri), fiind de regulă singura care are o expresie clinică proprie, în timp ce periostită și osteomielită sunt de obicei latente clinic.Osteocondrita poate fi prezentă la naștere (constituire intrauterină) sau apare în primele trei luni de viață. Leziunile sunt de obicei bilaterale și simetrice, interesează preferențial membrele superioare, fiind localizate la nivelul epifizelor „fertile" ale oaselor lungi.

Modificările cele mai precoce apar în metafiză și constau în prezența benzilor radioopace transverse (semnul Wagner), alternând cu zone de radiotransparență ale oaselor cu osteoporoză.

Osteocondrita devine evidentă radiologie după 5 săptămâni de la infecția fetală. Metafiza poate deveni fragmentată, eroziunile focale implicând tibia supero-internă bilateral (semnul Wimberger - evocator, dar nu patognomonic).

Clinic, tabloul este variabil, de la forme latente, la forme traduse exclusiv prin durere la mobilizare, la forme traduse prin tumefacție osoasă juxtaepifizară și până la clasica pseudoparalizie Parrot, ale cărei semne clinice cardinale sunt durerea și impotența funcțională (membrul afectat este inert, imobil, dureros, cu conservarea reflexelor și sensibilității și păstrarea mobilității degetelor). Sunt afectate de obicei membrele superioare, de cele mai multe ori unilateral.

**Osteomielita** este mult mai rară, latentă clinic, traducerea sa fiind de obicei exclusiv radiologică: imagini lacunare, multiple, rotunde, cu aspect pseudochistic sau policiclice, izolate sau asociate leziunilor de periostită. Leziunile pot interesa oricare dintre oase (craniu, maxilar, membre etc.), sediul preferențial fiind la nivelul metafizelor oaselor lungi. Leziunile au tendință rapidă la vindecare, fără a lăsa leziuni sechelare.

**Periostita** devine aparentă de obicei între 4 și 12 luni. Spre deosebire de osteocondrită care este un „semn de certitudine", periostita nu este specifică sifilisului congenital.

Reacțiile periostale pot afecta un singur start de țesut osos (formare de os nou) sau mai multe straturi - „periost în foi de ceapă”. Se descrie și forma lamelară severă (ex: periostita lui Pehu)

**Osteomielita** este mult mai rară, latentă clinic, traducerea sa fiind de obicei exclusiv radiologică: imagini lacunare, multiple, rotunde, cu aspect pseudochistic sau policiclice, izolate sau asociate leziunilor de periostită. Leziunile pot interesa oricare dintre oase (craniu, maxilar, membre etc.), sediul preferențial fiind la nivelul metafizelor oaselor lungi. Leziunile au tendință rapidă la vindecare, fără a lăsa leziuni sechelare.

**Anomaliile hematologice**

* Anemia poate fi datorată hemolizei cu test Coombs negativ, înlocuirii măduvei osoase cu țesut de granulație sifilitică sau blocarea maturării pe linia eritroblastică.
* Leucocitoza/leucopenia
* Trombocitopenia se datorează scurtării supraviețuirii plachetelor periferice.

**Afectarea neurologică**- 60% din nou-născuții cu sifilis congenital nu au manifestare SNC.

Meningita sifilitică acută se însoțește de torticolis, vărsături, fontanelă anterioară hipertensivă, semn Kernig pozitiv. Examenul LCR arată o glicorahie normală, conținut proteic moderat crescut și pleiocitoză cu morfonucleare (normal < 200 celule/pL) - asemănător cu cele întâlnite în meningita aseptică. Sifilisul meningo-cerebral cronic se dezvoltă la copii netratați și se manifestă în copilăria tardivă cu hidrocefalie comunicantă progresivă, atrofie optică, paralizie de nervi cranieni și infarcte cerebrale ce conduc la hemiplegie sau apoplexie.

**Afectarea oculară** se poate manifesta cu corioretinită, glaucom, uveită, șancru al pleoapei.

**Afectarea pulmonară se** poate manifesta ca pneumonie albă sau interstițială.

**Afectarea renală** poate consta în sindrom nefrotic, glomerulonefrită, hidropsul non-imun care poate apărea la 1 din 6 nou-născuți cu sifilis congenital.

* Pot apărea de asemenea: miocardită, hipopituitarism, pancreatită, diaree, malabsorbție, hematopoieză extramedulară.

**Tabel 6. Frecvența manifestărilor clinice precoce comune în sifilisul congenital la nou-născuții simptomatici**

|  |  |
| --- | --- |
| * **Manifestări clinice** | **Nou-născuți afectați (%)** |
| * Hepatosplenomegalie | * 71 |
| * Erupție | * 68 |
| * Febră | * 42 |
| * Falimentul creșterii | * 33 |
| * Afectarea SNC | * 23 |
| * Pneumonie | * 17 |
| * Pseudoparalizii | * 15 |
| * Limfadenopatie | * 14 |
| * Rinită | * 14 |
| * Ascită | * 9 |
| * **Anomalii de laborator** |  |
| * Leucocitoză | * 72 |
| * Anemie hemolitică (Test Coombs negativ) | * 58 |
| * Trombocitopeni | * 40 |
| * Afectare renală (proteinurie, hematurie) | * 16 |
| * **Anomalii radiologice** |  |
| * Periostită sau osteocondrită metafizară | * 78 |

**Diagnostic**

1. Vizualizarea directă prin microscopie pe fond întunecat (standard de aur, dar cu sensibilitate scăzută din cauza prezenței scăzute a spirochetelor mobile în specimenele de analizat) sau tehnica fluorescenței anticorpilor în lichidele biologice infectate sau leziunile caracteristice;

2. Demonstrarea existenței spirochetelor prin colorații speciale sau examinarea histopatologică a țesuturilor (cordon ombilical, placentă);

3. Inocularea pe animale (testul de infectivitate pe iepure) implică inocularea intratesticulară a specimenelor clinice (sânge, LCR, lichid amniotic) și monitorizarea iepurelui până la apariția semnelor de sifilis, manifestate ca orhită sau seroconversie. Diagnosticul de sifilis este ulterior confirmat prin vizualizarea spirochetelor mobile la nivelul țesutului testicular prin microscopie pe fond întunecat;

4. Reacții serologice tipice;

5. Detectarea ADN-ului treponemic în specimene clinice prin PCR - specificitate 97-100%, sensibilitate 65-70%.

***Diagnostic paraclinic***

**Teste nespecifice (non-treponemice)**

-*VDRL* (venereal disease research laboratory)

-*RPR* (rapid plasma reagine)

Ambele utilizează un antigen format din lecitină, colesterol și cardiolipin (difosfatidilglicerol) pentru a detecta un anticorp anticardiolipinic prezent în serul pacienților cu sifilis. Ambele teste măsoară în principal anticorpii de tip IgG și o parte din anticorpii IgM.

Deoarece ambele teste sunt cantitative, sunt utile pentru a evalua eficacitatea tratamentului și pentru a detecta reinfecția. O creștere de patru ori a titrului RPR sau VDRL indică infecție activă. O scădere de patru ori indică terapia adecvată. Ambele teste devin nereactive sau au titru scăzut după 6-12 luni de tratament.

Teste nespecifice sunt pozitive în 75% din cazurile de sifilis primar, terțiar și latent și în 100% din cazurile de sifilis secundar.

RPR este preferat pentru screening-ul serologic al femeilor gravide, iar VDRL este recomandat pentru testarea LCR. Deoarece titrurile celor două teste diferă chiar când sunt efectuate pe serul aceluiași pacient, este important de utilizat același test non-treponemic la nou-născut ca și la mamă.

Diagnosticul de sifilis congenital este susținut de un titru de anticorpi la nou-născut de cel puțin 4 ori mai mare decât la mamă. Acești nou-născuți trebuie să fie considerați a avea sifilis congenital și tratați corespunzător.

* Rezultate fals pozitive ale testelor nespecifice apar în 1%, în cazul pacienților adulți cu alte boli acute (pneumonie, hepatite, malarie, boală exantematoasă virală), limfoame, tuberculoză sau după vaccinări.
* Rezultatele fals negative sunt cauzate de fenomenul de prozonă,apărut în cazul a 1-2% indivizi cu sifilis secundar și cauzat de un exces de reagine prezente în serul nediluat, care împiedică aglutinarea.

**Teste serologice specifice**

* FTA-Abs utilizează liofilizate de *T.pallidum* ca antigen, iar testele de hemaglutinare (TPHA) și de aglutinare a particulelor (TPPA) utilizează lizate de T.pallidum.
* Ambele tipuri de teste au sensibilitate și specificitate similare, sunt utilizate pentru a confirma rezultatele testelor non-treponemice și detectează majoritatea anticorpilor de tip IgG și o parte din IgM.
* FTA-Abs este un test scump și de durată; testul treponemic specific de microhemaglutinare (MHA-TP) este automat și ușor de utilizat din punct de vedere tehnic, înlocuind de cele mai multe ori FTA-Abs ca cel mai eficient test care detectează anticorpii *anti-T.pallidum.*
* Testele treponemice sunt necantitative, neputând fi utilizate pentru diferențierea infecției active de infecția tratată sau pentru monitorizarea eficienței tratamentului. Din cauza pasajului transplacentar de IgG, toți nou-născuții din mame seropozitive vor fi la rândul lor seropozitivi. Din acest motiv, testele treponemice nu sunt utile în evaluarea nou- născuților.
* De asemenea sunt disponibile teste rapide pentru sifilis sub formă de stripuri pentru imunocromatografie, care necesită sânge venos sau capilar, se pot citi după 10-15 minute și nu necesită prezența unui laborator. S-a demonstrat că acuratețea acestora pentru diagnosticarea sifilisului a fost comparabilă favorabil cu cea a RPR și cu a standardelor constituite de TPHA, RPR și imunofluorescență directă efectuate într-un laborator de referință.

**Alte teste diagnostice:** radiografia osoasă, examenul LCR, hemoleucograma, teste hepatice, Ac HIV-1.

Diagnosticul de neurosifilis congenital este dificil de stabilit.

***Anomaliile LCR***

* Pleiocitoza mononucleară (> 25 cel/microl)
* Proteinorahie crescută (>170 mg/dl)
* VDRL - LCR reactiv (poate fi pozitiv în absența neurosifilisului din cauza difuziei pasive de Ac IgG nontreponemici către LCR la nou-născuții cu puncții lombare transcutane).
* IgM specific la Ag 47 kDa al *Treponema pallidum.*

**Diagnosticul de sifilis congenital este considerat a fi confirmat sau cert când *Treponema pallidum*** este identificată prin microscopie pe fond întunecat, microscopie cu imunofluorescență sau alte colorații specifice din oricare dintre următoarele specimene: leziuni ale nou-născutului, placentă, cordon ombilical, lichid amniotic, material de autopsie. Diagnosticul de sifilis congenital este considerat a fi **presupus sau probabil** când există:

* un nou-născut din mamă (a) cu sifilis netratat, (b) cu tratament nedocumentat, (c) ce a primit tratament, dar nu cu penicilină sau (d) a primit tratament cu penicilină < 30 zile înaintea nașterii, sau
* un nou-născut sau copil cu un test treponemic pozitiv pentru sifilis și una din următoarele:
* Orice dovadă de sifilis congenital la examenul clinic
* Orice dovadă de sifilis congenital pe radiografia de oase lungi
* VDRL pozitiv în LCR
* Creșterea numărului de leucocite sau a concentrației proteinelor în LCR (fără altă cauză)
* Titru serologic non-treponemic cantitativ de 4 ori mai mare decât cel matern recoltat aproape de momentul nașterii
* Test cu anticorpi treponemici reactiv după vârsta de 15 luni.

*Sifilisul congenital tardiv*

**Manifestările clinice** ale sifilisului congenital tardiv sunt date de cicatricile care rămân după terapia sifilisului congenital precoce sau de inflamația persistentă la persoanele netratate.

*Anomaliile dentiției -* sunt secundare leziunilor precoce ce afectează dezvoltarea mugurilor dentari (vasculita sifilitică) și pot fi prevenite prin tratamentul cu Penicilină în perioada neonatală sau în copilăria precoce.

*Keratita interstițială* - apare la aproximativ 10% din pacienți și este diagnosticată frecvent între 5-20 ani. Deformarea bazei nasului, bolții palatine și slaba dezvoltare a maxilarului, reprezintă consecințele tardive ale rinitei.

*Surditatea* prin afectarea nervului acustico-vestibular (VIII) afectează 35% din pacienți și se datorează osteocondritei capsulei otice și degenerării cohleare care rezultă.

*Ragadele* sunt cicatrici liniare care apar la locurile leziunilor cutaneo-mucoase ale gurii, nasului și anusului.

*Manifestările scheletice* sunt cauzate de periostita persistentă sau recurentă și de îngroșarea osului afectat: bose frontale (frunte olimpiană), îngroșarea porțiunii sternale a claviculei (semnul Higoumenakis), încurbarea anterioară a tibiei (tibie „în iatagan”) și scapula scafoidă. Hidrartroza este bilaterală, cu efuziuni sinoviale sterile, nedureroasă, localizată cu precădere la nivelul genunchilor.

*Incisivii în semilună,* keratita interstițială și surditatea labirintică alcătuiesc triada Hutchinson.

***Tratament preventiv***

* evitarea expunerii mamelor la infecție,
* monitorizarea serologică în timpul sarcinii prin teste nespecifice și confirmarea infecției prin teste treponemice,
* tratarea mamelor infectate cât mai precoce

Femeile gravide cu istoric de alergie la penicilină ar trebui desensibilizate înaintea începerii tratamentului cu benzil-penicilină.

Ca și alternative la tratamentul cu penicilină, tetraciclină și doxiciclina nu trebuie utilizate în timpul sarcinii. Eritromicina și azitromicina nu realizează nici vindecarea infecției materne, nici tratamentul fătului afectat. De asemenea, dovezile sunt insuficiente pentru a recomanda ceftriaxona pentru tratamentul infecției materne și prevenția sifilisului congenital.

Ghidurile internaționale recomandă testarea pentru infecția HIV a tuturor gravidelor seropozitive pentru sifilis

**Tratamentul etiologic**

Conform Ordinul MSF 385/30.05.2002 se vor include în tratament nou-născuții după criteriile incluse în tabelul 7:

**Monitorizarea tratamentului**

Nou-născuții ar trebui reevaluați după tratamentul pentru sifilis congenital la 1, 2, 3, 6 și 12 luni de viață. \*Testele netreponemice ar trebui repetate la fiecare 2-3 luni, până la negativare sau scăderea titrului de 4 ori. Când anticorpii netreponemici sunt de origine maternă titrurile devin de obicei negative în 3 luni și trebuie să fie negative la 6 luni, dacă nou-născutul nu este infectat. Dacă titrurile anticorpilor netreponemici rămân constante sau cresc după 6-12 luni, copilul trebuie reevaluat și tratat timp de 10 zile cu penicilină administrată parenteral. \*Anticorpii treponemici specifici de origine maternă pot persista 12-15 luni la 15% din nou-născuții neinfectați cu mame seropozitive, ceea ce face inutilă efectuarea acestor teste în copilăria precoce. Reactivitatea la 18 luni indică infecția congenitală.

Nou-născuții cu neurosifilis congenital (număr de leucocite în LCR sau proteinorahie anormale sau neinterpretabile sau VDRL posibil pozitiv) trebuie să repete evaluarea clinică și a LCR la fiecare 6 luni, până la normalizarea parametrilor LCR.

**Prognosticul nou-născuților cu sifilis congenital**

Forma asimptomatică cu LCR negativ are de obicei o evoluție bună sub tratament cu penicilină.

Nou-născuții simptomatici cu afectare multiorganică inclusiv cerebrală, mai ales dacă sunt prematuri sau RCIU, pot evolua spre deces sau supraviețuirea cu complicații pe termen lung de tipul hidrocefaliei, tulburări neurologice motorii, convulsii recurente.

**TEMA 11: INFECȚIA NOSOCOMIALĂ**

Sporirea calităţii îngrijiriilor în secţiile de reanimare şi terapie intensivă nou-născuţilor

* **Factorii de risc pentru INC**

Prematuritatea   
Greutate mica la nastere  
Dispozitive invazive   
Catetere intravasculare  
Ventilaţia mecanică  
Cateter urinar  
Şuntul Ventriculo-Peritoneal H2 blocantele  
Steroizii Amînarea alimentaţiei enterale  
Formulele de lapte  
Personalul de asistenţă medicală necompetent / supraaglomerarea secţiei  
Nerespectarea tehnicii spalării pe mâini

* **Sursele INC**

Echipamente contaminate  
Termometrele  
Ventilatoarele Stetoscoapele  
Suprafeţe umede şi uscate de mediu au fost tamponata cu un tampon de bumbac cu vârf  
Evitarea tehnicii spălării pe mâni de personal Rezervoarele de mediu (apa de la robinet cuveta, rezervor de canalizare, medicamentele lichide, echipamente de terapie respiratorie, săpun de mîni, cremele de mâni, umedificatoarele, încălzitoarele folosite pentru a incalzirea formulelor de lapte)

* **Diagnosticul diferenţial** 
  + - * EUN
      * SDR
      * Boli metabolice
      * Boli hematologice
      * Boli SNC
      * Boli cardiace
      * Alte procese infecţioase (ex. TORCH)
* **Microorganisme cauzale**

Variază în funcţie de îngrijire/sectie - *Staphylococcus epidermidis, Pseudomonas, Klebsiella, Serratia, Proteus*, ciupercile

* **Tabloul clinic**
* Temperatură instabila (înaltă sau scăzută)
* Schimbari de comportament
  + - Letargie, iritabilitate, modificări în tonus
    - Modificări ale pielii
    - Perfuzie săracă, patarea, cianoză, paloare, peteşii, erupţii cutanate, icter
    - Probleme de alimentaţie
    - Intoleranţă, vărsături, diaree, distensia abdominală
    - Cardiopulmonare
    - Tahipnee, grohăit, retracţia, apnee, tahicardie, hipotensiune arterială

Metabolice -Hipo- sau hiperglicemia, acidoza metabolică

***Sepsis clinic.***

***Definiţia:*** prezenţa a cel puţin unuia din următoarele criterii - pacientul are unul din următoarele semne şi simptome clinice neprovocate de o altă cauză evidentă:

*Criteriul 1*: febră (38°C), hipotensiune arterială sau oligurie;

*Criteriul 2*: hemocultura nu s-a colectat ori nu s-a determinat nici un microorganism sau antigen în sînge;

*Criteriul 3*: nu sunt semne evidente de infecţie cu altă localizare; medicul a iniţiat terapia sepsisului.

***Sepsis***

***Definiţia:*** Diagnosticul de sepsis trebuie să corespundă cel puţin la trei din criteriile jos menţionate (în lipsa altor cauze evidente ale acestor semne):

*Criteriul 1*: Rezultat pozitiv bacterian al hemoculturii sau lichidului cefalo-rahidian şi/sau cultură pozitivă a unui şi aceluiaşi agent patogen din 2 şi mai multe substraturi biologice

*Criteriul 2*: Acidoză metabolică stabilă, circa 12 ore (BE < - 8 sau/şi рН<7.2)

*Criteriul 3*: Hipoglicemie (2,2 mmol/l), care necesită infuzie de glucoză sau hiperglicemie (circa 10 mmol/l) cu o durată de circa 12 ore

*Criteriul 4*: Dereglări ale tractului gastro-intestinal: modificarea caracterului sau scaun frecvent, meteorism, vomă, stază, lipsa scaunului timp de 1 zi, modificarea toleranţei la alimentaţie, pareză intestinală, pneumoperitoneum

*Criteriul 5*: Modificări ale tegumentelor şi mucoaselor: icter precoce sau îndelungat (după ziua 10 de viaţă), predispune către hemoragii ale mucoaselor, macerări, exantem hemoragic

*Criteriul 6*: Leucocitoză >25000/mm3 sau leucopenie <5000/mm3 în prima săptămână de viaţă mai mult decît în două investigaţii consecutive

*Criteriul 7*: Tablou inadecvat al sîngelui roşu pe fundal de tratament sau anemie progresivă

*Criteriul 8*: Trombocitopenie pînă la 70000 şi/sau prezenţa trombocitelor degradate şi

*Criteriul 9*: Semne de insuficienţă ale circulaţiei periferice – semnul „petei albe” circa 3 sec.

***Şocul septic***

***Definiţia:*** Diagnosticul de şoc septic trebuie să corespundă următoarelor criterii:

*Criteriul 1*: Prezenţa sepsisului

*Criteriul 2:* Insuficienţa hemodinamicii centrale şi/sau prezenţa sindromului hemoragic

***Sepsis clinic.***

***Definiţia:*** prezenţa a cel puţin unuia din următoarele criterii - pacientul are unul din următoarele semne şi simptome clinice neprovocate de o altă cauză evidentă:

*Criteriul 1*: febră (38°C), hipotensiune arterială sau oligurie;

*Criteriul 2*: hemocultura nu s-a colectat ori nu s-a determinat nici un microorganism sau antigen în sînge;

*Criteriul 3*: nu sunt semne evidente de infecţie cu altă localizare; medicul a iniţiat terapia sepsisului.

**Pneumonia nosocomială**

***Definiţia***

* Înrăutăţirea metabolismului gazos (de ex. desaturarea în O2 [de ex. oximetria pulsului <94%], sporirea necesităţii de oxigen sau creşterea necesităţii de ventilare)

şi trei dintre următoarele

* Instabilitate a temperaturii corpului, fără vreo altă cauză recunoscută
* Leucopenie (<4000 WBC/mm3) sau leucocitoză (≥15,000 WBC/mm3) şi devierea formulei leucocitare spre stânga (≥10% din granulocitele neutrofile)
* Un nou acces de tuse cu spută purulentă3 sau schimbări în conţinutului sputei4 sau secreţii respiratorii abundente sau cerinţe ridicate de aspirare;
* Apnee, tahipnee,mărirea calibrului foselor nazale cu contracţie a cutiei toracice sau ral;
* Stridor, raluri sau suflu cavitar
* Tuse
* Bradicardie (<100 bătăi/min) sau tahicardie (>170 bătăi/min)

**Meningita sau ventriculita**

Meningita sau ventriculita trebuie să corespundă:

Sînt prezente cel puţin două din semnele menţionate mai jos, care nu pot fi explicate cu alte cauze cunoscute:

*Criteriul 1*. Apnee, rigiditatea muşchilor cefei.

*Criteriul 2*. Manifestări meningiene, semnul pozitiv de suspendare, convulsii clonico-tonice.

***Şi*** Cel puţin una din situaţiile menţionate:

1. Creşterea numărului de leucocite (citoză cicra 300/3 în lipsa macrofagilor) şi proteinei (circa 0,9 g/l) şi/sau nivel scăzut al glucozei în lichidul cefalo-rahidian

Identificarea microorganismelor în culturile lichidului cefalo-rahidian.

**Radiologia în pneumonia nosocomială**

O serie din două sau mai multe radiografii toracice cu cel puţin 1 dintre următoarele:

* Infiltrare nouă sau progresivă şi persistentă
* Consolidare
* Cavitaţie
* Pneumatocele, la nou-născuţii cu vârsta ≤ 1 an

NOTĂ: La pacienţii fără boli boli pulmonare sau cardiace pe fundal (de ex. sindromul insuficienţei respiratorii, displazie bronhopulmonară, edem pulmonar sau boală pulmonară obstructivă cronică.), este acceptată I radiografie toracică definitivă.

**Diagnosticul**

* Culturi - Hemocultura - confirmă sepsisul (94% creştere spre 48 ore de viaţă) – colectaţi minimum 1ml de sînge din vena periferică
* Urina - Nu este necesară la copii <24 ore de viaţă pentru că ITU
* LCR - Poate fi util la nou-nascutii clinic bolnavi sau cei cu culturi de sânge pozitive
* Cultură aspiratului tracheal (suspecţie la pneumonie de ventilator)

Prezenţa neutrofilelor polimorfonucleare în aspiratul traheal (frotiul aspiratului traheal)

**Antibiotice**

* + Sepsis nozocomial: vancomicin şi gentamicin/amikacina sau cefotaxim
  + Schimbare bazată pe sensibilitatea culturii
  + Începeţi Carbapeneme (imipenem sau meropenem în suspecţie la meningită) sau Vancomicin + Gentamicin (dacă suspectaţi S. epidermidis),
* Dacă cultura ( +) pentru S. epidermidis, continuaţi cu vancomicină şi anulaţi gentamicina/amikacina
* Dacă cultura este (+) pentru alt agent patogen, anulaţi vancomicina şi indicaţi conform sensibilităţii
* Dacă v-aţi decis să trataţi în ciuda culturii negative, anulaţi vancomicina şi treceţi la nafcillin/oxacilin.

**TEMA 12: INFECȚII DE FOCAR. ENTEROCOLITA ULCER-NECROTICĂ**

**PUNCTE CHEIE**

* Enterocolita ulcero-necrotică rămâne cea mai frecventă şi mai devastatoare urgență chirurgicală din cadrul unităţii de terapie intensivă neonatală.
* 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 coborârea semnelor clinice cu cele radiologice şi poate fi confirmat cu ajutorul examenului histopatologic.
* Tratamentul include decompresia gastrică, repaus digestiv şi antibiotico-terapie 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 secreţiei 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.

**GENERALITAȚI**

* Enterocolita ulcero-necrotică (NEC) reprezintă cea mai frecventă şi mai gravă urgență gastrointestinală 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.

1. **Definiție**

NEC reprezintă o leziune inflamatorie acută a porțiunii distale a intestinului subțire și frecvent a porțiunii proximale a intestinului gros.

Patologia chirurgicală evidenţiază necroză de coagulare segmentară a mucoasei cu prezența hemoragiilor focale , drept dovadă a ischemiei.

Factorii de risc universali includ prematuritatea, disbioza intestinală și formula de hrănire.

1. **Epidemiologie**
2. **Incidența**NEC variază de la un centru la altul și de la an la an în cadrul aceluiași centru. Exista apariţii endemice si epidemice. Un număr estimat de 0,3-24 cazuri se întâlneşte la fiecare 1.000 de naşteri. Mortalitatea variază între 20% şi 40% dar poate atinge 100% în cazul NEC totale.

În ansamblu, NEC este responsabil pentru 12% dintre decesele la prematurii extremi, cu vârstă gestațională <27 săptămâni.

2. Cel puțin 30% din cazurile de NEC duc la rezecţia chirurgicală a țesutului afectat.

3. **Prematuritatea** este cel mai mare factor de risc. Scăderea vârstei gestaţionale este asociată cu un risc crescut de NEC.

4. Aproximativ 10% dintre nou-născuţii cu NEC sunt la termen. Factorii de risc pentru acest grup includ boala cardiacă congenitală cu o presupusă perfuzie intestinală scăzută, policitemia, expunerea intrauterină la cocaine și anomalii intestinale precum gastroschizis.

5. Patogeneza NEC este **multifactorială**. Factorii de risc adiționali pentru această patologie includ corioamnionita histologică și clinică, restricție de creştere intrauterină, fumatul matern, policitemia. Administrarea antenatală a steroizilor îmbunătățește maturarea tractului GI şi s-a demonstrat reducerea incidenţei NEC.

6. Recent, utilizarea empirică şi prelungită a antibioticelor a fost asociată cu o creştere a apariției NEC. Acest lucru se corelează cu alte studii ce au evidențiat o diversitate microbiană redusă şi dezvoltarea bacteriilor potenţial patogene (disbioză) anterior manifestării clinice a NEC.

7. Deşi bacteriile sunt clar implicate în patogeneza acestei boli, nu au fost izolați agenți infecțioși unici, cu excepţia situaţiilor epidemice relative rare. NEC trebuie diferențiată de colita infecțioasă (virală) sau alergică (intoleranţă la lapte).

8. NEC asociată transfuziilor a fost descrisă în numeroase rapoarte.

9. A fost descrisă o forma benignă, mai rară a NEC: pneumatosis coli. Nou-născuții fără factori de risc tipici prezintă sânge abundent în scaun, semne sistemice şi abdominale minime sau absente, şi pneumatoza colonică izolată fără afectarea intestinului subţire.

10. Aproape toți nou-născuții cu NEC au primit alimentație enterală anterior debutului bolii. Formulele de lapte cresc riscul de NEC. Nou-nascuții cu greutate la naștere <1250g pot dezvolta boala chiar dacă au fost alimentați exclusiv la sân.

1. **Patogeneza**

1. NEC este o patologie multifactorială ce rezultă din interacțiuni complexe între imaturitate, injuria asupra mucoasei și dezechilibrului bacterian. Nou-născuții care dezvoltă NEC trebuie să prezinte, de asemenea, un raspuns 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 4 sau calea de semnalizare a interleukinei 18. Polimorfismul genei secretoare fucosil-transferaza 2 care codifica statusul secretor scazut 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. Factorul de activare plachetară, endotoxina bacteriană, lipopolizaharidele, factorul de necroză tumorală, interleukine proinflamatorii și oxidul nitric sunt unii dintre mediatorii inflamației care au fost studiați în cadrul fiziopatologiei NEC. Aceste date indică că pentru prevenția NEC sunt necesare nu una, ci mai multe strategii.

5. Un număr mare de alți factori, precum scor Apgar mic, orarul și volumul meselor, cateterismul ombelical, leziunile hipoxic-ischemice, persistența canalului arterial, tratamentul cu indometacin sau vasopresori nu au fost uniform confirmați drept cauzatori independenți ai NEC.

**DIAGNOSTICUL**

**A. Manifestări clinice**

1. ***Semne sistemice.*** Detresă respiratorie, apnee și/sau bradicardie, letargie, instabilitate termică, iritabilitate, dificultăți de hranire, hipotensiune(șoc), perfuzie periferică scăzută, acidoză (metabolică şi/sau respiratorie), oligurie, sindromul CID.
2. ***Semne abdominale(enterale).*** Distensie sau sensibilitate abdominală, creşterea perimetrului abdominal, aspirat gastric, vărsături, ileus, hematochezia, eritem sau indurare a peretelui abdominal, masa abdominală persistentă sau ascită.
3. ***Cursul bolii*** variază în rândul nou-nascuţilor. Cel mai frecvent poate să apară fulminant, cu o progresie rapidă a semnelor în concordanță cu necroză intestinală și sepsisul sau lent, ca o apariție paroxistică a distensiei abdominale, ileusului și probabil a infecției.

**B. Analize de laborator**

1. ***Investigații imagistice.***

-Radiografia abdominală. Semnele patognomonice ale EUN sun pneumatoza intestinală şi prezenţa gazelor în vena portă. Ele pot aparea anterior de apariţia semnelor clinice. Absenţa acestor semne radiografice nu exclude prezenţa EUN-ului.

**a.Pneumatoza intestinală** ( 91%) se datorează prezenţei gazului în peretele intestinului. La examenul radiologic se poate vizualiza linear (cum ar fi şinele de cale ferată) sau circular în cazul în care gazul este în stratul submucos sau subseros. Cel mai des se observă în cadranul de jos pe dreapta al abdomenului, dar se poate vedea oriunde deoarece necroza poate implica orice parte şi nu întotdeauna corelează cu severitatea bolii şi intestinului şi se poate extinde de la stomac până la dispariţia acesteia, nu presupune neaparat până la rect.

**b. Prezenţa gazului liber în vena portă** ( 23%). Poate fi detectat mai uşor datorită proiecţiei sale peste opacitatea hepatică în incidenţă laterală. Ecografia este mai sensibilă în detectarea gazului liber portal, existând astfel posibilitatea unui diagnostic şi tratament mai precoce.

**c. Pneumoperitoneul** (17 %) este un semn radiografic important, indicând existenţa unei perforaţii intestinale. În cazul unor pacienţi cu proces localizat poate fi o manifestare precoce, dar în cazul copiilor în stadiul preterminal cu necroză intestinală extensivă reprezintă o manifestare tardivă.

*Semnul Rigler –*vizualizarea dublă a peretelui intestinal pe contul prezenţei aerului intraluminal în cavitatea intestinală şi prezenţa aerului în cavitatea peritoneală.

*Semnul “mingii de fotbal”-* caracteristic pentru un pneumoperitoneu masiv cu vizualizarea ligamentului falciform şi/sau ligamentului medial ombilical.

**d. Ansa intestinală dilatată fixată persistent.** O ansă intestinală dilatată fixată persistent poate indica o ansă a intestinului necrotic. Ansa dilatată umplută cu gaz situată şi vizualizată central în abdomen poate indica prezenţa ascitei sau a lichidului peritoneal liber.

**USG.** Cel mai precoce semn este prezenţa aerului în vena portă. Detectarea ecografică a lichidului liber şi subţierea peretului intestinal pot fi, de asemenea, semne mult mai sensibile pentru perforaţia intestinală decât la o radiografie simplă.

**2. Analizele de sânge și ser.** *Trombocitopenia, acidoza metabolică persistentă și hiponatremia refractară severă* constituie cea mai comună triadă de semene și contribuie la confirmarea diagnosticului. Deasemenea poate fi utilă în diagnosticare și evaluarea răspunsului la tratament a NEC severe. Hemoculturile sunt pozitive în aproximativ 40% 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 nici o valoare diagnostică pentru NEC.

**C. CRITERIILE BELL DE STADIALIZARE**

**1. Sadiul I** (suspiciune de boală) include semne și simptome clinice, inclusiv semne abdominale și radiografii nondiagnostice.

**2. Stadiul II** (boala definită) include semne clinice și de laborator și pneumatoză intestinală și/sau prezența de gaz liber portal evidențiat radiografic.

1. Afectare ușoară
2. Afectare moderată cu toxicitate sistemică

**3. Stadiul III** (boala avansată) include semne clinice și modificări ale testelor de laborator mai severe, pneumatoză intestinală, și/sau prezența de gaz liber portal pe radiografii

1. Afectare critică și perforație intestinală iminentă
2. Afectare critică și perforație intestinală iminentă cu pneumoperitoneu

**MANAGEMENT**

1. **Managementul medical de urgență.** În momentul în care se suspectează NEC tratamentul trebuie să înceapă prompt. Terapia se bazează pe un plan de îngrijire intensivă și pe anticiparea potențialelor probleme.
2. *Pauza alimentară şi APT.*

* Asiguraţi îngrijiri de suport pentru a preveni leziunea ulterioară a mucoasei, prin amânarea alimentaţiei, decompresiune gastrică, APT. NPO de la 3-5 zile în EUN stadiul I, 10-14 zile în EUN stadiile II-III.
* NPO
* Plasarea SG pentru decompresie cu aspiraţie gastrică continuă sau intermitentă cu presiune joasă
* APT trebuie începută dacă nu există acidoză severă
* Corecţia dereglărilor hidroelectrolitice

*2. Faza de recuperare şi iniţierea AE*

* Reiniţierea alimentaţiei se face gradual, ideal cu lapte matern.
* Mail mult de 10% din copiii manifestă rezid gastric crescut şi distensie abdominală.
* EUN stadiul I- ameliorarea stării după 48-72h de la debutul bolii, reiniţiaţi AE după 3-4 zile de la debutul bolii, gradual, lent, excludeţi administrarea de antibiotice.
* EUN stadiul II- ameliorarea stării după 7-10 zile de la debutul bolii, dacă examenul abdomenului este normal, reiniţiaţi AE gradual, lent, durata administrării ATB 7-10 zile.
* EUN stadiul III- ameliorarea stării după 10-14 zile, reiniţiaţi AE dacă examenul radiologic şi clinic al abdomenului este normal.

*3. Managementul terapiei antibacteriene*

* Din momentul stabilirii diagnosticului de EUN, după colectarea hemoculturii, este necesar de iniţiat cât mai rapid ATB cu spectru larg de acţiune.
* La moment sunt insuficiente date referitor la alegerea specifică a regimului sau duratei terapiei locale a secţiilor de terapie intensivă.
* Spectrul de acţiune a terapiei antibacteriene indicate trebuie să acopere agenţii gram-pozitivi şi negativi, deoarece în proces este implicată şi flora anaerobă se sugerează şi indicarea preparatelor ce acţionează asupra ei.
* Regimurile antibioticoterapiei recomandate:
* Ampicillinum/Amoxacillinum+ Gentamicinum+- Metronidazolum (peritonită, perforaţie)
* Ampicillinum/Amoxacillinum + Cefatoximum/Cefepimum +-Metronidazolum (peritonită, perforaţie)
* Vancomycinum + Gentamicinum +- Metronidazol / Piperacilinum-Tazobactamum
* Cefatoximum + Vancomycinum
* Meropenem +- Metronidazolum
* Vancomicina se indică în loc de Ampicilină în caz enterococi Ampicillinum rezistenţi
* Amicacinum se indică în caz de rezistenţă la alte aminoglicozide
* Alternativă la Metronidazolum se poate de utilizat Clindamzcinum

*4. Funcția respiratorie.*

- Dacă sunt prezente dereglările respiratorii şi acidoza progresează- intubare şi transfer la VAP.

* Dacă copilul anterior se află la suport nazal CPAP- intubare, pentru a promova decompresia intestinală. Regimul de NCPAP este contraindicat în EUN.
* Transferul la VAP în caz de apnei frecvente, progresarea acidozei şi creşterea necesităţilor în O2.

*5. Fluidele şi suportul cardiovascular.*

* Şocul este cauza cea mai frecventă a hipotensiunii arteriale la nou-născuţii cu EUN. Dacă copilul se află în stare de şoc- resuscitare volemică cu NaCl 9% 10mL/kg
* Dacă copilul nu reacţionează la administrarea de volum expander, administraţi Dopamin 10mcg/kg/min apoi urmat de Dobutamina 10mcg/kg/min mărind până la 20mcg/kg/min
* Corecţia dereglărilor electrolitice şi EAB
* Managementul trombocitopeniei şi dereglărilor de coagulare, risc de hemoragii cerebrale
* Dacă sunt prezente semne de dereglări de coagulare PPC-10-20ml/kg
* În caz de trombocitopenie(<30) – transfuzie de masă trombocitară 10-20ml/kg
* În caz de anemie- masă eritrocitară 15ml/kg
* *6. Aspecte hematologice.* Analiza unei hemograme complete este de mare ajutor în a detecta anemia semnificativă clinic și/sau trombocitopenia. Hematiile sunt de cele mai multe ori transfuzate pentru a menține hematocritul mai mare de 35%.
* *7. Funcția renală*. Oliguria acompaniază frecvent hipotensiunea și hipoperfuzia ce apar timpuriu în NEC; este indicată măsurarea debitului urinar. În plus trebuie monitorizate urea nitrogen serică, creatinina și nivelul electroliților serici.
* *8. Pentoxifyllinum.*
* Îmbunătăţeşte reologia şi vâscozitatea sângelui prin inhibarea agregării plachetare şi creşterea flexibilităţii celulelor sanguine.
* *Dozele de administrare* - 5mg/kg/h timp de 12 ore în primele 2 zile, urmat de 5mg/kg/h timp de 6 ore pe o durată de 4 zile
* *Reacţiile adverse-* trombocitopenie, hemoragii
* *Contraindicaţii-* în HIV, dereglări hepatice, dereglări renale
* *Monitoring-* numărul de trombocite, timpul protrombinic şi timpul parţial de tromboplastină

*9. Corecţia acidozei.*

* Componentul metabolic- prin îmbunătăţirea perfuziei tisulare cu administrare de volum expander NaCl 0,9%-10ml/kg
* În acidoza metabolică persistentă- corecţie c sol. Na hydrocarbonatis 4,2% la un pH<7.5, cu condiţia unei ventilaţii adecvate, prin infuzie continuă cu viteza nu mai mare de 0,5 mmol/l

*10. Analgizarea.*

-Morphinum 0,05-0,2mg/kg/doză timp de 5 min la 4 ore sau infuzie continuă: doza de încărcare 0,1-0,5mg/kg/h.

- Fentanylum 1-3mcg/kg(la 24h) sau infuzie continuă 1-5mcg/kg/h.

**B. Intervenția chirurgicală**

1. Un consult timpuriu prompt ar trebui realizat de către un chirurg pediatru.
2. Perforația GI reprezintă probabil singura indicație absolută a intervenției chirurgicale. 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 tîrziu.
3. Necroza în profunzime a tractului GI poate necesita intervenție chirurgicala, deși diagnosticul este dificil de stabilit în absența perforației. Nou-născutul cu necroza intestinală va avea semne de peritonită cum sunt ascita, prezența unei mase abdominale, eritemului abdominal, indurație, trombocitopenie persistentă, șoc progresiv datorat pierderilor din spațiu trei, sau acidoză metabolică refractară.
4. Tipul specific de tratament chirurgical variază în funcție de centru și extensia bolii. Include drenajul peritoneal, laparatomia 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. În cazul NEC totală, mortalitatea este aproape certă iar rezecția, de obicei, nu este încercată.
5. La nou-născuții ELBW(<1000g) și la cei cu stare extrem de instabilă, drenajul peritoneal sub anestezie locală poate fi o opțiune de management. În multe cazuri, aceasta temporizează laparatomia pînă cînd nou-născutul este mai stabil, iar în unele cazuri, nici o procedură chirurgicală nu este necesară ulterior.

**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.

Dacă un nou-născut tolerează alimentația enterală, reanostomozarea poate fi efectuată după o perioadă de creștere acasă.

**Complicaţiile EUN**

* Sechele intestinale

- Stricturi - 35% de copii după EUN. Localizarea este joncţiunea colonului descendent şi cel sigmoid. Indicatorul potenţial a formării stricturilor sunt dereglările de creştere, intoleranţa alimentară, dereglări a oformării scaunului sau obstrucţia intestinală

* Sindromul de intestin scurt- în 25% cazuri după intervenţia chirurgicală
* Obstrucţia intestinului- în 5 % cazuri după intervenţie chirurgicală
* Sindrom de colestază- cauzat de APT de lungă durată
* Alte complicaţii intestinale- fistulă, abces, EUN repetat, malabsorbţie, formaţiuni enterocistice.

**Prognosticul**

* ***Sechelele neurodevelopmentale.*** Copii care au suferit de EUN gradul II-III trebuie să fie incluşi în programul de supraveghere a copiilor din grupul de risc pentru realizarea sechelelor neurologice (Follow up neonatal).
* ***Creşterea.*** Creşterea la copii ce au primit tratament conservativ de cele mai dese ori nu este afectată. Dereglările de creştere se observă la copii ce au suportat intervenţie chirurgicală, dacă au dezvoltat sindromul de intestin scurt şi/sau APT de lungă durată.

Copii ce au suportat EUN stadiul III se află sub percentila 50 pentru înălţime şi greutate, chiar şi în perioada şcolară.

**Prevenţia EUN este scopul suprem**

* Din nefericire, aceasta poate fi realizată cel mai bine doar prin prevenirea naşterii premature. Dacă prematuritatea nu poate fi prevenită, anumite strategii de prevenţie pot fi benefice:

1. *Inducerea maturaţiei GI.*

* Incidenţa EUN este semnificativ redusă după administrarea prenatală a terapiei steroidiene

*2. Dieta bazată exclusiv pe laptele matern.*

* N-n alimentaţi exclusiv la sân au ris mai mic de a dezvolta EUN.
* Laptele matern donat reduce riscul comparativ cu formulele de lapte

*3. Optimizarea alimentaţiei enterale.*

* Adoptarea şi aderarea strictă la un anumit regim de hrănire standartizat reduce riscul de EUN

*4. Probioticele pe cale enterală.*

* Pot contribui la normalizarea microflorei intestinale
* Totuşi nici un studiu nu a demonstrat nici o reducere a decesului, sepsisului, EUN la n-n cu vârsta de gestaţie mai mică de 28 s. Astfel, până nu vor fi disponibile dovezi suplimentare, probioticele nu pot fi universal recomandate.

*5. Diverse suplimente nutriţionale.*

* Acizi graşi polinesaturaţi
* Factori de creştere ( factor de creştere şi transformare beta, epidermal al heparinei)
* Mediatori imuni (imunoglobulinele, factori trefoil, lactoperoxidaza)
* Lactoferina (o glicoproteină cu activitate antimicrobiană cu spectru larg, întâlnită în colostru sau lapte). Administrarea orală cu sau fără probiotice micşorează şansa apariţiei sepsisului cu debut tardiv şi EUN.