

# ENCEFALOPATIA HIPOXIC-ISCHEMICĂ PERINATALĂ: EVOLUȚIE, COMPLICAȚII, TRATAMENT

Teză de doctorat  
Dr. Elena Bălănescu

Lucrarea abordează o problemă de primă importanță a patologiei neurologice a nou-născutului – Encefalopatia hipoxic-ischemică perinatală (EHIP) și sechelele sale – afecțiuni care constituie o cauză majoră de morbiditate și mortalitate neonatală prin consecințele sale asupra sistemului nervos central (SNC).

Lucrarea cuprinde două părți:

- *partea generală* – cu datele *la zi* privind această importantă entitate, rezultat al agresiunii hipoxic-ischemice exercitate antepartum (20%), perinatal (70%) și postnatal (10%) (Volpe JJ, 1995) și
- *partea specială* – ce reprezintă contribuția personală a autoarei, rezultat a unui studiu efectuat în perioada 1 ianuarie 1994-31 decembrie 2004 pe un lot de 216 cazuri, reprezentând nou-născuți în vârstă de 16 ore – 5 zile, cu EHIP, urmăriți în dinamică pentru a stabili evoluția lor și sechelele neurologice prezentate.

## PARTEA GENERALĂ

Se desfășoară în 5 capitole: definiție și etiologie; factorii implicați în producerea leziunilor hipoxic-ischemice pre- și perinatale; modelele neuropatologice de leziuni hipoxic ischemice; manifestări clinice, evoluție, prognostic; tratament.

Autoarea subliniază că predicția evoluției neurologice a nou-născutului după o agresiune hipoxic-ischemică continuă să fie o *provocare* pentru neonatologi, specialiști în terapie intensivă și neuropediatri. Cu toate acestea o anamneză efectuată cu acuratețe, asociată cu examenul clinic, urmărirea evoluției (în primele 12 ore, apoi în intervalele 12-24 ore, 24-72 de ore și peste 72 de ore, cu examenul neurologic și investigațiile paraclinice – cu studiul *markerilor* biochimici ai *injuriei* hipoxic-ischemice, puncția lombară, EEG, potențialele evocate, ecografia transfontanelară, determinarea fluxului sanguin cerebral (FSC) și a vitezei circulației cerebrale (VCC), utilizarea tehnicii ultrasonice Doppler pentru determinarea VCC, *Power Doppler Color*, CT-scan cerebrală, MRI, SRM,

monitorizare PIC (presiunii intracraniene), tomografia xenon computerizată, spectroscopia aproape de infraroșu (tehnică optică neinvazivă), tehnica de impedanță electrică – facilitează o predicție corectă dacă pacientul (nou-născutul) cu EHIP acută severă va evolua spre deces sau va rămâne cu sechele neurologice severe.

Sunt analizate complicațiile legate de agresiunea hipoxic-ischemică cu prezentarea *pattern*-urilor neuropatologice: necroză neuronală selectivă; starea marmorată a ganglionilor bazali și a talamusului; necroza cerebrală parasagitală; leucomalacia periventriculară; necroza cerebrală focală și multifocală.

În continuare sunt abordate evoluția și prognosticul nou-născuților cu EHIP.

Se discută evoluția acestei entități cu constituirea de sechele: sechele motorii de tipul paraliziiilor cerebrale spastice (frecvent tetraplegia spastică dar și hemiplegia, diplegia ataxică), manifestărilor coreotozice (expresia leziunii de tip *starea marmorată a striatului*), epilepsiei și retardului psihomotor. Autoarea insistă asupra faptului că determinarea precoce a prognosticului este deseori dificilă; la stabilirea prognosticului intervin o serie de elemente clinice – datele obținute prin monitorizarea electronică a RCF (ritmului cardiac fetal) și a gazelor sanguine – scorul Apgar în special extins (la naștere, 5 minute, 10 minute, 15 minute, 20 minute), tabloul neurologic (severitate, durată, apariția convulsiilor) precum și datele imagistice (ETF, CT-scan, MRI) și EEG și potențialele evocate, markerii biochimici.

Evaluarea prognosticului se bazează pe:

- elementele clinice (cuantificarea a o serie de parametri ca: intensitatea comei, intensitatea hipotoniei, prezența anomaliilor reflexelor trunchiului cerebral, debutul precoce al convulsiilor și rezistența acestora la medicația anticonvulsivantă, durata anomaliilor neurologice), care se traduce prin diferite scoruri; și
- o serie de elemente funcționale care au de asemenea, o valoare prognostică, ca de exemplu: traseele EEG izoelectrice și traseele de tip *suppression-burst* precum și unele *elemente metabolice*

(concentrația enolazei specifice neuronale în sânge ce se corelează cu sechelele EHIP).

*Potențialele evocate și datele neuroimagistice* (ETF, CT-scan) au valoare în o corelare bună a leziunilor cerebrale evidențiate cu tabloul clinic și, în cazurile de deces cu datele morfopatologice.

Partea generală a tezei de doctorat se încheie cu conduita terapeutică în EHIP.

În acest capitol se subliniază că prevenirea hipoxiei-ischemiei în perioada prenatală este de importanță majoră și constă în recunoașterea factorilor materni de risc, alături de monitorizarea fătului cu risc în cursul travaliului și expulziei.

Un spațiu important este acordat: – măsurilor suportive/menținerea unei ventilații adecvate, menținerea unei perfuzii cerebrale adecvate, a unei glicemii sanguine adecvate, controlul convulsiilor, controlul edemului cerebral, precum și o serie de strategii neuroprotectoare, unele în curs de experimentare ca: prevenirea acumulării aminoacizilor excitatori de tip glutamat la nivel sinaptic, prevenirea acumulării calciului în citosol (prin blocanți ai canalelor de calciu), prevenirea injuriei microvasculare, inhibitori ai producerii de oxid nitric, monosialogangliozide, glucocorticoizi, factori de creștere, precum și inhibitori ai sintezei de radicali liberi și *măturători* ai radicalilor liberi, măsuri terapeutice nefarmacologice (hipotermia locală sau sistemică, preconditionarea hipoxică).

După 25 de ani de studii experimentale pe animale ale efectelor nocive ale hipoxiei și ischemiei asupra SNC, cu încercarea utilizării datelor obținute la ființa umană – respectiv la nou-născutul cu EHIP – se notează un eșec (Volpe JJ, la Congresul Academiei Americane de Pediatrie, 1990). „Este greu de presupus că un singur medicament – glonț magic – să poată inhiba efectiv cascadele complexe și dinamice ale *injuriei* cerebrale. Se impun noi cercetări, unele intervenții ca *hipotermia* ar putea deschide fereastra terapeutică, permițând unei combinații de medicamente de a realiza efectele dorite. Este necesar, de asemenea, o înțelegere mai profundă ale mecanismelor de bază ale injuriei și a interacțiunii potențiale a unor medicamente adecvate, asociate, la nou-născuții cu hipoxie-ischemie cerebrală“ (du Plessis și Johnston 1997).

## PARTEA SPECIALĂ

Autoarea studiază un lot de 216 cazuri cu EHIP cu sechele neurologice de diferite tipuri, ce au fost internate în Spitalul Clinic de Pediatrie și Neurologie „Dr. Victor Gomoiu“ în perioada 1 ianuarie 1994 – 31 decembrie 2004.

Cazurile reprezintă nou-născuții cu EHIP cu vârste cuprinse între 5 zile și 16 ani care au fost urmăriți în

dinamică pentru a stabili eventualele sechele ale SNC, secundare hipoxiei-ischemiei neonatale.

Studiul s-a efectuat comparativ cu un lot martor de 150 de copii, constituit într-o manieră randomizată; acești copii au fost internați în Clinică în același interval de timp cu cei 216 copii cu EHIP.

Studiul s-a axat pe următoarele obiective:

- A. Distribuția cazurilor pe ani de studiu și incidența lor în patologia generală
- B. Caracteristicile generale ale cazurilor studiate
- C. Distribuția cazurilor în raport cu factorii de risc
- D. Sechelele neurologice ale EHIP
- E. Corelații clinico-patologice
- F. Corelații clinico-paraclinice
- G. Evoluția cazurilor luate în studiu
- H. Concluzii

Din studiul efectuat se pot desprinde o serie de concluzii:

- Incidența EHIP este de 1,6 la 100000 de locuitori (Van Eerden, 2003) și de 2-4 cazuri de EHIP la 1000 de nașteri (Volpe 1990).
- Se remarcă un trend descrescător al cazurilor de EHIP datorat îmbunătățirii tehnicilor de monitorizare și terapie intensivă în maternitate, performanțelor crescute de urmărire și tratament și evident, tehnicilor neuroimagistice din ce în ce mai performante, care permit clinicienilor un diagnostic corect, cu excluderea altor cauze de suferință neurologică sechelară.
- O serie de factori de risc contribuie la producerea EHIP. Astfel:
  - patologia maternă poate constitui un factor de risc principal, în condiții de hipoxie pentru creierul fetal (60,7% din cazurile de EHIP au prezentat o patologie maternă);
  - gemelariitatea, mai ales în cazurile de sarcini univiteline;
  - multiparitatea și numărul de avorturi în antecedentele materne, responsabile de retardul creșterii intrauterine a fătului;
  - sângerările din trimestrul doi și trei de sarcină, cauzate de *placenta praevia* (în 12,94% din cazuri);
  - inflamația și infecția (la 7,96% din cazuri) constituie, de asemenea, un alt factor important de risc pentru EHIP;
  - hipertensiunea arterială, incompatibilitatea în sistemul Rh (au constituit factori importanți de risc în comparație cu lotul martor și datele din literatură);
  - hipotiroidismul matern (în 2,99% din cazuri) este de asemenea un factor de risc (în literatură este considerat ca un factor conflictual);

- toxicele și drogurile consumate de mamă în cursul sarcinii, sunt luate în discuție ca factori de risc, din ce în ce mai frecvent în literatură;
  - prematuritatea (19% din cazuri), constituie un factor de risc major pentru inducerea asfexiei neonatale;
  - aplicarea forcepsului și vedextractia au rol de factor de risc crescut la nou-născuții cu EHIP;
  - dezlipirea prematură de placentă și ruperea prematură a pungii apelor sunt, de asemenea, factori de risc, demonstrați în studiul autoarei;
  - culoarea modificată a lichidului amniotic, circulara de cordon în asociere cu alți factori de risc constituie, de asemenea, factori importanți pentru sechelele de EHIP.
- Analiza factorilor de risc la cazurile de sechele de EHIP demonstrează o concordanță cu datele din literatură în ceea ce privește prezența manifestărilor motorii de tipul paralizii cerebrale (70,59% = 156 cazuri), epilepsiei (21,27% = 47 cazuri) și retardului psihic (8,14% = 19 cazuri)
  - Se remarcă că manifestările motorii reprezintă cele mai frecvente sechele de EHIP.
  - Momentul instalării manifestărilor cerebrale motorii este antenatal, perinatal sau postnatal,
  - Un număr important de cazuri prezintă deficit neurologic la vârsta de 6 luni, în timp ce în alte cazuri ca în hemiplegiile sau sindroamele diskinetice tabloul clinic devine evident mai târziu – până la 1 an 5 luni – 2 ani în hemiplegii, spre 4-5 ani, în sindroamele diskinetice.
  - Paralizii cerebrale infantile, sechele ale EHIP, sunt de tipul tetraplegiilor spastice în 96 cazuri (43,52%), de tipul diplegiilor spastice în 60 de cazuri (27,31%), de tip mixt (8,33%) de tipul sindroamelor ataxice (5,56%), de tipul hemiplegiei/hemipareziei, în 19 cazuri (15,28%).
  - Sindromul diskinetik descris separat este prezent în 12 cazuri și reprezintă 22,64% din cazurile de sindroame mixte.
  - În cadrul epilepsiei, sechelă a EHIP, se notează convulsiile fruste, din perioada neonatală, convulsiile polimorfe (17%), mioclonice (14,5%), clonice multifocale, tonico-clonice, starea de rău convulsiv (18%) și convulsiile clonice de hemicorp (7%).
  - Retardul psihic este prezent aproape în toate cazurile de EHIP, fiind mai frecvent statistic la sexul feminin (95%).
  - Totalul cazurilor de sechele ale EHIP în studiul efectuat este reprezentat de 156 de cazuri de paralizie cerebrală, 47 de cazuri de epilepsie și 18 cazuri de retard psihic. Cea mai frecventă manifestare sechelară este reprezentată de paralizii cerebrale.
- Se constată o repartitie relativ egală pe sexe a deficitului motor, sexul feminin fiind predominant în cazul hemiplegiilor, a formelor mixte, și a tetraplegiilor spastice. Manifestările diskinetice – în studiul autoarei – sunt mai frecvente la sexul masculin.
  - Studiul efectuat de autoare analizează cu minuțiozitate corelațiile între diversele tipuri de paralizii cerebrale pe sexe, la prematuri în raport cu nou-născuții la termen, pe medii de proveniență (urban, rural), după tipul de injurie hipoxic-ischemică, în raport cu momentul apariției sechelelor legat de severitatea injuriei hipoxic-ischemice.
  - Manifestările convulsivante sunt o sechelă importantă a EHIP ca și paralizii cerebrale. Autoarea descrie diverse tipuri de convulsii întâlnite la nou-născut (fruste, tonice, clonice, tonico-clonice generalizate), la sugar (fruste, clonice, tonice, clonice, mioclonice, tonico-clonice generalizate și parțiale).
  - Analiza aspectelor EEG în dinamică, cu diversele tipuri (hipovoltat, *suppression-burst*, iritativ, disritmic lentă), precum și aspectelor ecografice (ETF) în dinamică, aspectelor CT-scan, MRI – în cazurile în care s-au efectuat – este realizat cu competență.
  - Retardul psihomotor – o altă sechelă importantă a EHIP – este analizat prin studiul pe etape a dezvoltării psihomotorii (ținutul capului, statul în șezut, mersul, achizițiile privind limbajul), evidențiindu-se datele care confirmă gradul de afectare prezent în cazurile studiate.
  - Autoarea studiază, de asemenea, manifestările oculare și auditive întâlnite în cazurile urmărite (în 22% pentru deficitul vizual și în 20,9% pentru deficitul auditiv).
  - Se subliniază că un număr de 19 din cazurile de sechele de EHIP, au decedat, ceea ce reprezintă 18% din totalul deceselor din clinică (pe perioada 1994-2004) și 0,4% din totalul cazurilor de encefalopatii de diverse cauze. Cauzele de deces înregistrate în clinică în intervalul 1994-2004 au avut la bază infecții sistemice (bronhopneumonie, pneumonie de aspirație, cașexie) și stare de rău convulsiv.
- În concluzie: lucrarea constituie o contribuție valoroasă la abordarea unei teme de maximă actualitate și, în același timp, de mare importanță în neurologia neonatală.
- Lucrarea este semnificativă prin rezultatele unui studiu, numeric ca importanță, dar mai ales prin concluziile sale de mare valoare practică. Elaborată modern, lucrarea are ca dominante valoarea științifică, prezentarea didactică și importanța practică.
- Lucrarea prezintă un echilibru între toate capitolele, stilul în care este redactată este clar, expunerea este

„curgătoare“ și riguros științifică. Bibliografia este cuprinzătoare și aduce datele cele mai recente din literatura de specialitate. Iconografia bogată (scheme, grafice, tabele, imagistica neurologică – ETF, CT-scan, RMN) completează în mod elocvent datele teoretice și studiul personal.

Teza de doctorat – *Encefalopatia hipoxic-ischemică: evoluție, complicații tratament* – este rezultatul unui efort deosebit, al experienței în domeniu și constituie o „încununare“ de etapă a activității științifice a autoarei.

***Prof. Dr. Valeriu Popescu***