

CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ TRANZITORIE A NOU-NĂSCUTULUI

Dr. Georgiana Russu

Clinica I Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Iași

REZUMAT

Contractia și relaxarea miocardului suferă modificări permanente în timpul vieții fetale și pe parcursul trecerii din stadiul de nou-născut la adult. Cordul nou-născutului este imatur din punct de vedere structural și funcțional față de agresiunile la care trebuie să răspundă, fiind organul țintă al stresului perinatal. Multe modificări sunt atribuite ischemiei perinatale (insuficiența cardiacă, regurgitarea mitrală sau tricuspidiană, modificări ischemice ale ECG), dar și hiperinsulinemiei endogene induse la făt de mama diabetică. Ecocardiografia este investigația de bază pentru evaluarea modificărilor miocardice în dinamică, până la remiterea lor.

Cuvinte cheie: cardiomiopatie hipertrofică, nou-născut, diabet matern, ecocardiografie

Timp de secole inima a fascinat oamenii de știință – anatomici, embriologi, biologi, medici. Este primul organ care se formează și trebuie să asigure dezvoltarea rapidă a embrionului încă înainte de a avea posibilitatea de a se modela ea însăși ca organ tetracamer. Combinarea evenimentelor morfogenetice complexe necesare cardiogenezei cu fenomenele hemodinamice specifice acestei perioade determină creșterea vulnerabilității la diverse agresiuni și astfel se explică apariția malformațiilor congenitale deseori severe. Mai mult, există anomalii de dezvoltare la nivel molecular, care devin evidente odată cu dezvoltarea și creșterea copilului.

Metabolismul cardiac este un proces dinamic care asigură producerea de energie și turnoverul proteinelor structurale și funcționale cardiace pentru perioade de câteva zile. Rezervele de energie ale inimii sunt foarte limitate; de exemplu, pentru fiecare contracție se consumă 5% din totalul de ATP și creatinfosfat, iar conținutul în glicogen și trigliceride asigură dezvoltarea forței ventriculare pentru 6, respectiv 12 minute. Deci cordul este dependent de asigurarea unui flux continuu de substrat din plasmă pentru a asigura producerea de energie. Mai mult, este necesară asigurarea oxigenului, concomitent cu substratul, întrucât producția de ATP

prin glicoliză anaerobă este limitată doar la 5-7% din producția normală de energie.

În plus față de asigurarea energiei, metabolismul cardiac are capacitatea de a genera proteinele structurale și funcționale care permit inimii realizarea funcției de bază și asigurarea răspunsului adecvat la modificările mediului.

Deși turnoverul proteinelor și altor compuși macromoleculari se realizează într-o perioadă de timp mai mare decât în cazul rezervelor de energie, semivita proteinelor cardiace și ARN variază de la 1 oră la câteva zile. Timpul mediu de înjumătățire pentru o proteină cardiacă este de 5 zile. În consecință, o nouă proteină este sintetizată aproape la fiecare 3 săptămâni; din acest punct de vedere, omul are practic lunar „o inimă nouă” (1).

Cordul poate fi organul țintă al stresului perinatal, multe modificări fiind atribuite ischemiei perinatale: insuficiența cardiacă, regurgitarea mitrală sau tricuspidiană, modificări ischemice ale ECG. Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) neonatală poate fi secundară ischemiei miocardice și poate fi tranzitorie, chiar dacă nou-născutul provine din mamă fără istoric de diabet zaharat. Prognosticul acestui tip de CMH este bun, comparativ cu alte CMH primitive ce pot apărea la nou-născut.

Adresa de corespondență:

Dr. Georgiana Russu, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Str. Vasile Lupu Nr. 62, Iași

Incidența și manifestările clinice ale suferinței cardiovasculare secundare agresiunii hipoxice perinatale au fost apreciate diferit de diferiți autori. Astfel, ischemia miocardică secundară asfixiei neonatale a fost descrisă încă din 1972 de Rowe și Hoffman. Un studiu al lui Donnelly efectuat în 1980 pe 82 de nou-născuți decedați cu suferință acută perinatală a demonstrat, în 31 de cazuri, necroză miocardică în special a mușchilor papilari, la nivelul ventriculului drept sau stâng sau al ambilor ventriculi și denumită „ischemie miocardică tranzitorie” (2). Incidența cardiomiopatiei posthipoxice a fost de 51% dintre nou-născuții cu asfixie perinatală, diagnosticul fiind stabilit pe criterii clinice, electrocardiografice, radiologice și dozarea enzimelor miocardice (CPK-MB la 12 ore de la naștere). A fost descrisă instalarea unei CMH tranzitorii la sugari cu suferință cerebrală la naștere (hemoragie intraventriculară sau intraparenchimatoasă) secundare detresei perinatale. Dacă suferința cerebrală a fost mai severă, CMH s-a menținut mai mult de 6 luni, dar cu normalizare la 24 luni (3). Într-un studiu prospectiv pe 156 de nou-născuți la termen cu asfixie perinatală, Gonzales de Dios evidențiază apariția de modificări cardiace minore (disritmie-bradicardie și ușoară hipotensiune arterială) sau majore (insuficiență tricuspidiană tranzitorie, ischemie miocardică, șoc cardiogenic și/sau hipovolemic). Manifestările cardiovasculare au fost prezente în 31 de cazuri (19,8%), comparativ cu 25,6% manifestări neurologice de encefalopatie hipoxic-ischemică (4). Vaillant descrie CMH tranzitorie la nou-născuți cu suferință la naștere, care au prezentat semne electrocardiografice și biologice de ischemie miocardică (5). Până atunci, manifestările neonatale ale ischemiei miocardice descrise în literatură au fost insuficiența cardiacă și insuficiența mitrală sau tricuspidiană.

La nou-născutul cu stres perinatal pot apărea frecvent: insuficiență cardiacă congestivă, persistența cianozei, ECG – semne de ischemie miocardică (anomalii ale ST), dar cu ameliorarea spontană a insuficienței tricuspidiene care este, deci, tranzitorie; este vorba despre un sindrom de disfuncție miocardică secundară și reversibilă, care afectează în principal mușchii papilari. Rangit confirmă regurgitarea tricuspidiană tranzitorie drept cauza cea mai frecventă de suflu sistolic la nou-născut, subliniind dispariția ei spontan, fără tratament, în condițiile în care nu se asociază cu hipertensiune pulmonară primitivă. De asemenea, descrie refluxare mitrală tranzitorie asociată cu disfuncție ventriculară stângă uneori severă, necesitând tratament inotropic și chiar suport ventilator (6). În hipoxia perinatală

severă, 75% dintre nou-născuți au demonstrat detresă respiratorie, insuficiență cardiacă și șoc cardiogenic, severitatea afectării cardiace fiind direct proporțională cu suferința neurologică. Autorii au decelat modificări ECG – subdenivelarea segmentului ST, inversarea undei T, prezența undei Q și ecocardiografice – hipertrofie septală, regurgitare tricuspidiană și hipokinezie ventriculară (7). Aceste modificări trebuie suspectate la orice nou-născut cu asfixie perinatală, detresă respiratorie și puls slab, în special dacă ascultator prezintă suflu sistolic.

Mecanismul apariției CMH la nou-născutul cu suferință la naștere nu este clarificat. Straturile subendocardic și intramiocardic sunt cele mai vulnerabile la hipoxie la făt și nou-născut (8). Mușchii papilari sunt și ei deosebit de sensibili la ischemie și hipoxie, irigația acestora fiind realizată de porțiunea distală a coronarelor. În plus, miocardul subendocardic are activitate maximă și necesită o cantitate suplimentară de oxigen față de miocardul subepicardic. Miocardul subendocardic este perfuzat intermitent în cursul ciclului cardiac și este și în condiții normale relativ ischemic, comparativ cu porțiunea medie și subepicardică a pereților ventriculului.

Miocardul ventriculului stâng este perfuzat în diastolă, în timp ce miocardul ventriculului drept este perfuzat în permanență. În timpul asfixiei acute perinatale se produce creșterea bruscă a presiunii în circulația pulmonară, ceea ce conduce la o creștere a travaliului și a consumului de oxigen al ventriculului drept. În plus, excesul de catecolamine din timpul asfixiei determină creșterea presiunii intraventriculare drepte, care depășește presiunea din aortă și perturbă fluxul de sânge coronarian, reducând astfel și mai mult perfuzia, facilitând apariția fenomenelor de ischemie și necroză.

A fost luată în discuție ipoteza adaptării mecanice la supraîncărcarea de volum și presiune, modificările endoteliului vascular explicând hipertensiunea pulmonară persistentă la această categorie de pacienți. Alte ipoteze iau în considerare cauze metabolice (catecolamine) sau ionice (modificările fluxului calcic). În schimb, CMH nu a fost evidențiată la sugari cu origine anormală a arterei coronare stângi din trunchiul pulmonarei, aceste cazuri evoluând spre cardiomiopatie dilatativă hipokinetică. La adult, ischemia miocardică postinfarct determină CMH, probabil datorită efectelor nivelurilor crescute de catecolamine circulante. S-a demonstrat că, la nou-născut, nivelul crescut al norepinefrinei plasmatică determină instalarea apoptozei cardiomiocitelor, având ca rezultat apariția insuficienței cardiace. Ischemia neonatală

poate determina deci insuficiență cardiacă, insuficiență mitrală sau tricuspidiană, persistența circulației fetale și CMH tranzitorie, cu prognostic bun.

Manifestările clinice ale asfixiei perinatale sunt: depresie neonatală, cu scor Apgar mic și acidoză, encefalopatie hipoxic-ischemică, disfuncție organică multiplă (9). Efectele cardiovasculare ale acidozei sunt variate: scăderea contractilității cardiace, vasodilatație arteriolară, venoconstricție, centralizarea volumului sanguin, creșterea rezistențelor vasculare pulmonare, scăderea debitului cardiac, a tensiunii arteriale, a fluxului sanguin hepatic și renal, risc crescut de aritmie, scăderea pragului fibrilației ventriculare, atenuarea răspunsului cardiovascular la catecolamine. Suferința neurologică severă la nou-născut induce tulburări respiratorii prin hipoventilație alveolară, rezultatul fiind instalarea hipoxiei sau agravarea hipoxiei preexistente de alte etiologii. Apar astfel alterări funcționale miocardice, având drept consecință scăderea debitului cardiac și insuficiență cardio-circulatorie.

A fost sugerată intervenția adaptării mecanice a miocardului la creșterea postsarcinii sau supraîncărcarea de volum. Detresa acută fetală poate induce la nivelul drept al cordului o creștere a postsarcinii prin hipertensiune arterială pulmonară persistentă (prin modificări la nivelul endoteliului vascular pulmonar). De asemenea, pot interveni factori metabolici: creșterea nivelului seric al catecolaminelor, demonstrată prin excreția urinară crescută de epinefrină și norepinefrină, sau modificări ale ionilor de calciu. Experimental, Hohimer și colab. au demonstrat că hipertrofia miocardică posthipoxică ar putea fi explicată de efectele reziduale ale hipoxiei perinatale asupra masei ventriculare, importanța hipertrofiei ventriculare corelându-se semnificativ cu creșterea peptidului natriuretic atrial (10).

După naștere, unda E este discret mai mare decât unda A, cu un raport de 1,1/1 sau 1,2/1 în primele zile de viață. La prematur, raportul E/A este mai mic decât la nou-născutul la termen, datorită valorii scăzute undei E, care crește linear cu vârsta de gestație, de la 0,8/1 la 24 săptămâni până la 1/1 la 30 săptămâni. Velocitatea undei E crește odată cu înaintarea în vârstă, atingând valoarea cunoscută la copilul mare în jurul vârstei de 3 ani. Unda A, însă, nu cunoaște această creștere progresivă cu vârsta, demonstrând complianța redusă a miocardului nou-născutului (11). Foarte recent s-a demonstrat că velocitățile maxime ale undelor E și A, ca și timpul de decelerare al undei E cresc progresiv. Timpul de relaxare izovolumică are valori semnificativ mai mari la nou-născut față de sugarul cu vârsta de peste

2 luni. Aceste date confirmă existența procesului de maturare a structurii și funcției miocardului, proces care se desăvârșește spre vârsta de 3 luni.

Fluxul venos pulmonar este dificil de evaluat la nou-născut, datorită frecvenței cardiace crescute (fiziologic la această vârstă), care determină unirea undelor S și D. Valorile normale ale acestei unde unice sunt mari în primele ore după naștere, cu o medie de aproximativ 0,8 m/sec, care scade la 0,6 m/sec până la 24 ore de viață. Velocitatea crescută este probabil determinată de șuntul stânga – dreapta prin canalul arterial. Fluxul scade către zero și devine negativ în telediastolă, coincidând cu respectiva contracție atrială. Fluxul negativ (retrograd) înapoi în venele pulmonare este scurt, mai mic decât durata contracției atriale (judecat comparativ cu unda A a fluxului transmitral). În mod normal, undele S și D au velocități aproximativ egale, la copilul mare și adult, unda S depășind ușor unda D; la nou-născut și copilul mic, studiile au demonstrat că și valorile subunitare ale raportului S/D se pot încadra în limite normale (11). Interpretarea valorilor velocităților acestor unde și a raportului dintre ele trebuie efectuată în funcție de mărimea atriului stâng (apreciat prin raportul dintre diametrul atriului stâng și a rădăcinii aortei în secțiunea parasternală ax lung) (12).

Încă din 1977 a fost raportată insuficiență tricuspidiană tranzitorie la nou-născuți cu stres perinatal. Această modificare dispare în 2 zile – 6 luni.

Markerii biologici necesari evidențierii factorilor de risc pentru leziunile sistemului nervos central sau insuficiența cardiacă posthipoxică sunt: creatinina; fosfocreatinkinaza (CPK), în special fracțiunea MB; troponina T (indicator al hipoxiei miocardice mai sensibil decât valorile CPK) pentru identificarea nou născuților cu asfixie și insuficiență cardiorespiratorie. Toate acestea au o valoare deosebită pentru diagnosticul de asfixie stabilit postnatal, având valori crescute semnificativ la cei asfixiați față de normali. Barberi și colab au demonstrat că la nou născuții cu asfixie perinatală hipoxia este cauza ischemiei miocardice, probată prin: modificări EKG, după scala de 4 grade a lui Jedeikin; ecocardiografic, prin scăderea fracției de scurtare a ventriculului stâng și a velocității aortice; creșterea CPK, CPK-MB, CPK-MB/CPK, și LDH serică (13). Creșterea acestor enzime este mai redusă însă la nou-născuții cu detresă respiratorie ușoară.

În 2000, Tapia-Rambo observă că ischemia tranzitorie poate avea manifestări variabile, mergând de la tahipnee la șoc cardiogenic. Autorul (14) consideră că ischemia miocardică tranzitorie este mai frecventă decât se recunoaște, fiind obligatorie

determinarea CPK-MB și efectuarea ECG, care poate surprinde modificări de tip ischemic ± blocuri AV de gradul I și II. Creșterea CPK se însoțește și de creșterea la nou-născuții asfixiați a izoenzimelor MM, MB și BB, ultimele două fiind cele mai sensibile, dar nu total specifice leziunilor miocardice la nou născut.

În schimb, s-a demonstrat că troponina T și I sunt markeri mult mai fideli ai suferinței miocardice (15). Panteghini și colaboratorii au studiat un grup de nou-născuți în primele 3 zile de viață, care aveau semne clinice, electrice și ecocardiografice de suferință ischemică miocardică (16). Toți prezentau valori crescute ale troponinei T, corelate cu severitatea agresiunii miocardice, sugerând valoarea predictivă a determinării acestui marker miocardic.

Studiul troponinei T la nou-născuți sănătoși cu vârsta gestațională cuprinsă între 28-41 de săptămâni pentru determinarea valorilor de referință a evidențiat faptul că nivelul seric al troponinei T nu variază cu vârsta gestațională, dar are valoare predictivă în cazul bolnavului critic. Încă din 1997, Panteghini și colab (16) au studiat valoarea troponinei T la nou-născuți în primele 3 zile de viață, având vârsta gestațională cuprinsă între 28-41 săptămâni. Toți prezentau semne clinice, ECG și ecocardiografice de suferință ischemică miocardică. Valorile obținute, de 4-5 ori mai mari față de valoarea medie normală, au sugerat faptul că dozarea troponinei T la nou-născut poate avea valoare de criteriu diagnostic pentru suferința miocardică, permițând intervenția terapeutică promptă (15). Un studiu recent a demonstrat că nivelul troponinei I este un predictor important al mortalității la sugarii cu encefalopatie hipoxic-ischemică comparativ cu CPK-MB, care nu a demonstrat valoare predictivă semnificativă (17). Alți autori au demonstrat scurtaarea fracției de ejecție și regurgitare tricuspidiană direct proporționale cu valoarea troponinei I la nou-născuții cu suferință hipoxică la naștere (18).

Nou-născutul din mamă diabetică este un exemplu bun pentru morbiditatea ce poate exista la nou-născut datorită afecțiunii materne. Diabetul zaharat matern semnifică glicemie permanent crescută în timpul sarcinii, indiferent că este cazul unui diabet zaharat de tip I sau II sau diabet gestațional. În asemenea cazuri este vorba de nou-născuții cu risc prezentând frecvent macrosomie, tulburări metabolice uneori severe (hipoglicemie, hipocalcemie, hipomagneziemie, hiperbilirubinemie), incidență crescută a malformațiilor congenitale (6-9% dintre cazuri), superioară semnificativ față de populația generală, policitemie, sindrom de detresă respiratorie acută. În cadrul manifestărilor de suferință

multiorganică, un loc important revin manifestărilor cardiovasculare: incidența crescută a malformațiilor congenitale de cord, adaptarea dificilă cardiovasculară perinatală, cardiomiopatia hipertrofică septală.

CMH tranzitorie apare ca sechelă a excesului de insulină și glucocorticoizi, așa cum a demonstrat Gill și colab încă din 1996 (20). Au fost raportate cazuri de hipertrofie miocardică la prematuri tratați cu dexametazonă sau betametazonă pentru displazie bronhopulmonară, semnele ecocardiografice apărând la 4-15 zile de la începutul tratamentului. CMH a regresat după oprirea corticoterapiei într-un interval de 2-4 săptămâni. Hiperinsulinemia endogenă indusă la făt de către mama diabetică poate produce hipertrofie miocardică (în special septală) în aproximativ 30% cazuri (21), care se remite sub tratament cu β -blocant fără complicații în aproximativ 6 luni. Modificările morfopatologice decelate au fost: hipertrofie miocardică asimetrică (predominant septală), dilatare biventriculară, iar microscopic s-a observat nu doar hipertrofia și hiperplazia miofibrilelor, dar și alterarea paternului miofibrilar normal, asemănător cu cel din CMH familială, trombi murali și necroză miocardică parțială asociată cu ocluzia arterelor mici intramurale (22). Spre deosebire de CMH tranzitorie a nou-născutului cu suferință la naștere, care are prognostic favorabil și se remite total până la vârsta de 5-6 luni, CMH a copilului din mamă diabetică poate deveni obstructivă, determinând insuficiență cardiacă fatală in utero sau imediat perinatal (23).

Afectarea cardiacă este frecvent întâlnită la sugarii eutrofici cu suferință hipoxică perinatală, dar, în general, tabloul clinic este dominat de suferința neurologică, iar decelarea și suferința cardiacă, uneori chiar severă, este rezultatul unui examen cardiologic complet. Ecocardiografia este investigația de bază pentru evaluarea modificărilor miocardice: hipertrofie, regurgitare tricuspidiană tranzitorie și disfuncție diastolică severă. Absența manifestărilor clinice impune examen cardiologic complet și în special ecocardiografie și determinarea creatinkinazei ca marker al leziunilor posthipoxice la toți nou-născuții cu suferință hipoxică perinatală, chiar din primele zile de viață. Prognosticul este bun, dar se recomandă monitorizarea ecocardiografică în dinamică până la retrocedarea modificărilor menționate, întrucât interferența altor condiții poate prelungi suferința miocardului (19).

Urmărirea ecocardiografică este indispensabilă dispensarizării copilului cu suferință la naștere pentru supravegherea retrocedării modificărilor determinate de hipoxie sau de hiperglicemia maternă.

Transient hypertrophic cardiomyopathy in newborn

Georgiana Russu, MD, PhD

Pediatric Clinic I, Cardiology, Childrens' Hospital "Sf. Maria", Iasi

ABSTRACT

Myocardial contraction and relaxation is continuously changing during fetal life and during transition from newborn to adult stage. The newborn heart is structurally and functionally immature facing to various aggressive factors it has to respond, and it is the target of perinatal stress. Many changes are attributed to perinatal ischemia (heart failure, mitral and tricuspid regurgitation, ischemic ECG changes), but also to the endogen hyperinsulinism induced to the fetus by the diabetic mother. Echocardiography is the main noninvasive investigation to evaluate the myocardial changes in dynamics, until the remission.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, newborn, echocardiography, diabetic mother

For centuries, the heart fascinated the scientists – anatomists, embryologists, biologists, doctors. It is the first organ which is forming and must ensure the rapid development of the embryo before succeeding to configure itself as a tetracameral organ. The mixing of the complex morphogenetic events required for the cardiogenesis and the hemodynamic events specific for this period determines increasing vulnerability to various aggressions and explains the occurrence of congenital malformations, sometimes fatal. More, there are molecular development anomalies, which become manifest when the child is growing up.

The cardiac metabolism is a dynamic process which ensures the energy production and the turnover of structural and functional cardiac proteins for few days. Energy reserves of the heart are very limited; for example, each contraction needs 5% of the whole adenosine triphosphat (ATP) and creatine phosphate, and the content of glycogen and triglycerides ensures the ventricular force for 6 and 12 minutes respectively. So the heart is completely dependent by a continuous flux of plasma substrate to ensure the energy production. Also, oxygen delivery along with the substrate is strictly required, because ATP production by anaerobic glycolysis is limited to 5-7% of the normal energy production.

In addition to energy insurance, cardiac metabolism has the capacity to generate the structural and functional proteins that allow the heart to develop the basic function and the adequate response to environmental changes.

Although the turnover of the proteins and other compounds macromolecules is accomplished in a period of time greater than the reserves of energy, cardiac protein and RNA half-life range from 1 hour to several days. The average half-life for a cardiac protein is 5 days. Consequently, a new protein is synthesized nearly every 3 weeks; from this point of view, man has practically monthly "a new heart".

The heart can be the target of perinatal stress, many modifications being attributed to perinatal

ischemia: heart failure, mitral or tricuspid insufficiency, or ECG ischemic changes. Neonatal hypertrophic cardiomyopathy (HCM) can be secondary to myocardial ischemia and may be transient, even if new newborn comes from a mother without history of diabetes. The prognosis of this type of HCM is good, compared to other primitives HCM that may appear in the newborn.

Incidence and various clinical manifestations of cardiovascular suffering secondary to perinatal hypoxic aggression were appreciated differently by different authors. Thus, myocardial ischemia secondary to neonatal asphyxia has been described since 1972 by Rowe and Hoffman. A study of Donnelly performed in 1980 on 82 deceased newborns with acute perinatal suffering showed in 31 cases myocardial necrosis, especially at the level of papillary muscles, in the right or left or both ventricles, called "transient myocardial ischemia" (2). Incidence of posthypoxic cardiomyopathy in a study of Flores-Nava in 1990 was 51% of newborns perinatal asphyxia, the diagnosis being established on the basis of clinical, radiological, electrocardiographical criteria and determination of myocardial enzymes (CPK-MB at 12 hours of birth). It was described the installation of a transitional HCM in infants with brain suffering at birth (intraventricular or intracerebral hemorrhage) secondary to perinatal distress. If cerebral suffering was more severe, HCM has maintained more than 6 months but with normalization from 24 months (3). In a prospective study on 156 term newborns with perinatal asphyxia, Gonzales de Dios emphasizes the appearance of minor cardiac changes (dysrhythmia-bradycardia and minor arterial hypotension) or major problems (transient tricuspid insufficiency, myocardial ischemia, cardiogenic and/or hypovolemic shock). Cardiovascular manifestations were present in 31 cases (19.8%) compared to 25.6% neurological manifestations of hypoxic-ischemic encephalopathy (4). Vaillant describes transient HCM in newborns with suffering at birth, which showed electrocardiographic and biological signs of myocardial ischemia (5). Until

then, the neonatal manifestations of myocardial ischemia described in the literature were heart failure and mitral or tricuspid insufficiency.

The newborn with perinatal stress can present frequently: congestive heart failure, persistent cyanosis, ECG-signs of myocardial ischemia (abnormalities of ST segment), but with spontaneous improvement of the tricuspid regurgitation, which so is transient; it is a syndrome of secondary and reversible myocardial dysfunction, which affects mainly the papillary muscles. Rangit confirms the transient tricuspid regurgitation as the most frequent cause of systolic murmur in newborn, highlighting her spontaneous disappearance, without treatment, if it is not associated with primitive pulmonary hypertension. Also, he describes the transient mitral insufficiency associated with left ventricular dysfunction sometimes severe, requiring inotropic treatment and even ventilatory support (6). In severe perinatal hypoxia, 75% of newborns have shown respiratory distress, heart failure and cardiogenic shock, the severity of the heart suffering being directly proportional with neurologic suffering. The authors detected changes on ECG – ST segment depression, T wave inversion, the Q wave occurrence and at echocardiography – septal hypertrophy, tricuspid insufficiency, ventricular hypokinesis (7). These changes should be suspected in any newborn with perinatal asphyxia, respiratory distress and weak pulse, especially if the auscultation reveals systolic murmur.

The mechanism of HCM occurrence in the newborn with birth suffering is not clarified. Subendocardial and intramyocardial layers are most vulnerable to hypoxia in fetus and newborn (8). The papillary muscles are also particularly sensitive to ischemia and hypoxia, their irrigation being provided by the distal portion of the coronary arteries. In addition, the subendocardial myocardium has maximal activity and requires an additional amount of oxygen compared to the subepicardial layer. The subendocardial myocardium is intermittently perfused during the cardiac cycle and is also relatively ischemic in normal conditions, compared with the medium and subepicardial portion of the ventricular walls.

The left ventricle myocardium is infused in diastole, while the right ventricle myocardium is infused constantly. During acute perinatal asphyxia, the sudden increase of pressure in the pulmonary circulation leads to an increase in labor and oxygen consumption of the right ventricle. In addition, the excess of catecholamine delivery during asphyxia determines the increase of right ventricle pressure, which exceeds the pressure in the aorta and determines coronary blood flow disturbances, thus greatly reducing the perfusion, facilitating the occurrence of ischemia and necrosis.

It was discussed the hypothesis of mechanical adaptation to the volume and pressure overload, the

changes in vascular endothelium explaining the persistent pulmonary hypertension in this category of patients. Other hypotheses count metabolic causes (catecholamines) or ionic (calcium flow changes). Instead, the HCM was not discovered in infants with abnormal left coronary artery origin from pulmonary trunk, these cases evolving to dilated hypokinetic cardiomyopathy. In adult, the ischemia determined by myocardial infarction leads to HCM, probably due to the effects of elevated levels of circulating catecholamines. It has been shown that in the newborn, the increased level of plasma norepinephrine determines the apoptosis of the cardiomyocytes, resulting heart failure. So, the neonatal ischemia may cause heart failure, mitral or tricuspid insufficiency, persistence of fetal circulation and transient HCM with good prognosis.

Clinical manifestations of perinatal asphyxia are: neonatal depression with low Apgar score and acidosis, hypoxic-ischemic encephalopathy, multiple organs dysfunction (9). Cardiovascular effects of the acidosis are: decreased cardiac contractility, arteriolar vasodilatation, vasoconstriction, centralization of the blood volume, increased pulmonary vascular resistance, decreased cardiac output, blood pressure, liver and renal blood flow, increased risk of arrhythmia, decreased ventricular fibrillation threshold, and attenuation of cardiovascular response to catecholamine. Severe neurologic suffering in newborn induces respiratory disorders by alveolar hypoventilation, resulting hypoxia or aggravation of pre-existing hypoxia of other causes. The result is alteration of the myocardial function, having as a consequence the decreasing of the heart rate and cardio-circulatory failure.

It was suggested the intervention of the mechanical adaptation of the heart muscle to the increased afterload or volume overload. Acute fetal distress may induce an afterload increase at the level of the right heart by persistent pulmonary hypertension (through changes in the lung vascular endothelium). It also may interfere some metabolic factors: rising of serum catecholamine level, proven by increased urinary excretion of epinephrine and norepinephrine, or changes of calcium ions. Experimentally, Hohimer et co demonstrated that posthypoxic myocardial hypertrophy could be explained by the residual effects of the perinatal hypoxia on the ventricular mass, the importance of the ventricular hypertrophy correlating significantly with the increasing of atrial natriuretic peptide (10).

After birth, the E wave is slightly higher than the A wave, with a ratio of 1.1/1 or 1.2/1 in the first days of life. In the premature newborn, the E/A ratio is smaller than the term newborn, due to E wave low value, which grows linearly with the gestational age, from 0.8/1 at 24 weeks up to 1/1 to 30 weeks. E wave velocity increases with aging,

reaching the known value to the child around the age of 3 years. The A wave is not augmenting with age, demonstrating the low compliance of the newborn heart muscle (11). Very recently it was shown that the maximum velocities of the E and A waves, as well as the deceleration time of the E wave increase progressively. The isovolumic relaxation time has significantly higher values in newborn than in the infant over 2 months. These data confirm the existence of the process of heart muscle structure and function maturation, process that is complete to the age of 3 months.

Pulmonary venous flow is difficult to assess in the newborn, due to increased cardiac frequency (physiologic at this age), which determines the union of the S and D waves. The normal values of this single wave are big in the first hours after birth, with an average of about 0.8 m/sec, which drops to 0,6 m/sec up to 24 hours of life. High velocity is likely determined by the left-right shunt through the arterial ductus. The flow drops to zero and becomes negative during end-diastole, coinciding with atrial contraction. The negative (retrograde) flow back into the pulmonary veins is short, less than the duration of atrial contraction (judged in comparison with the A wave of transmitral flow). Normally, the S and D waves have approximately equal velocities, in child and adult the S wave slightly exceed the D wave, while in newborn and toddler, the studies have shown that also the subunit values of the S/D ratio may be placed in the normal range (11). Interpretation of the values of these waves velocities and of the relationship between each other must be made depending on the size of the left atrium (estimated by the ratio between the diameter of the left atrium and the aortic root in parasternal long axis section) (12).

Since 1977, it was reported transient tricuspid insufficiency in newborns with perinatal stress, resolving in 2 days to 6 months.

The biological markers required for highlighting the risk factors for central nervous system lesions or posthypoxic heart failure are: creatinine; phosphocreatin kinase (CPK), especially the MB fraction; troponine T (indicator of myocardial hypoxia more sensitive than CPK values) to identify the newborns with the asphyxia and cardiorespiratory insufficiency. All of them have a special value for the postnatal asphyxia diagnosis, having significantly higher values in asphyxiated newborns compared to the normally born babies. Barberi and al have shown that in the asphyxiated newborns, hypoxia is the cause of myocardial ischemia, demonstrated by: ECG changes, according to Jedeikin's 4 degrees scale; echocardiography revealed decreased shortening fraction of left ventricle and aortic velocity; increased CPK, CPK-MB, CPK-MB/CPK, and serum LDH (13). The raise of

these enzymes is lower in the newborn babies with mild respiratory distress.

In 2000, Tapiá-Rambo noted that transient ischemia may have variable manifestations, ranging from tachypnea to cardiogenic shock. The author (14) considers that transient myocardial ischemia is more common than is recognized, CPK-MB determination is mandatory and ECG, which can capture the changes of ischaemia \pm AV blocks degree I and II. High value of CPK is accompanied by increase in asphyxiated newborns of isoenzymes MM, MB and BB, the latter two being the most sensitive, but not totally specific for myocardial injuries in newborn.

Instead, it has been shown that troponine T and I are more specific markers of myocardial suffering (15). Panteghini and col have studied a group of infants during the first 3 days of life, who had clinical, electric and echocardiographic signs of myocardial ischemia (16). All of them presented increased values of troponine T, correlated with the severity of myocardial involvement, suggesting the predictive value of determination of this myocardial marker.

Study of troponine T in healthy newborns of 28-41 gestational weeks to determine the normal values revealed that the level of serum troponine T does not vary with gestational age, but it has predictive value in critical patient. Since 1997, Panteghini et al (16) have studied the troponine T in newborns in the first 3 days of life, with gestational age from 28 to 41 weeks. All of them presented clinical, ECG and echocardiographic signs of ischemic myocardial suffering. The values obtained, 4-5 times higher than the average normal, have suggested that the determination of troponine T in newborn may have the value of diagnostic criteria for the myocardial suffering, allowing a prompt therapeutic intervention (15). A recent study has shown that the level of troponine I is a significant predictor of mortality in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy comparing with CPK-MB, which did not show significant predictive value (17). Other authors have shown the shortening of the ejection fraction and tricuspid regurgitation correlate to the value of the troponine I in newborns with hypoxic injury at birth (18).

The newborn of diabetic mother is a good example for the morbidity which can occur in newborn due to maternal condition. Maternal diabetes means permanently increased glycemia during pregnancy, for both diabetes type I or II or gestational diabetes. In such cases it comes to newborn babies at risk, presenting with macrosomia, metabolic disorders sometimes severe (hypoglycemia, hypocalcaemia, hypomagnesaemia, hiperbilirubinemia), increased incidence of congenital malformations (6-9% of cases), significantly higher than the general population, polycitemia, acute respiratory distress syndrome. In the context of manifes-

tations of multiple organ suffering, the increased incidence of cardiovascular events has an important place: congenital heart malformations, difficult perinatal cardiovascular adaptation, septal HCM.

Transient HCM appears as a sequel of excessive insulin and corticosteroids, as demonstrated by Gill et al since 1996 (20). There have been reported cases of myocardial hypertrophy in premature babies treated with dexamethasone or betamethasone for bronchopulmonary dysplasia, the echocardiographic signs appearing on 4-15 days from the beginning of treatment. HCM remitted over a period of 2 to 4 weeks after stopping the corticotherapy. Endogenous hyperinsulinemia induced to the fetus by diabetic mother may cause myocardial hypertrophy (particularly septal) in about 30% of cases (21), which resolves with β -blocker treatment without complications in about 6 months. Morphopathologic changes were: asymmetrical myocardial hypertrophy (mainly septal), biventricular dilatation, and microscopic it was observed not only myofibrillar hypertrophy and hyperplasia, but also alteration of the normal myofibrillar pattern, similar to that of the familiar HCM, mural thrombi and parcelar myocardial necrosis associated with the small intramural arteries occlusion (22). Unlike the transient HCM of newborn with birth hypoxia, which has a favorable prognosis and submits

completely until the age of 5-6 months, the HCM of the child from diabetic mother can become obstructive, causing fatal heart failure in utero or immediately after birth (23).

Cardiac injury is frequently encountered in eutrophic infants with perinatal hypoxic suffering, but in general, the clinical picture is dominated by the neurological suffering, sometimes severe, and the discovery of heart involvement is the result of a complete cardiologic examination. Transthoracic echocardiography is the basic investigation for the evaluation of myocardial changes: hypertrophy, transient tricuspid regurgitation and severe diastolic dysfunction. The absence of clinical manifestations requires complete cardiologic examination and in particular echocardiogram and determination of CK as a marker of posthypoxic lesions in all the newborns with perinatal hypoxia suffering, right from the first days of life. The prognosis is good, but it is recommended to monitor the dynamic echocardiograms until the healing of the lesions discussed above, since the interference from other conditions can extend the myocardial suffering (19).

Echocardiographical surveillance is essential for dynamic monitoring of the child with birth suffering for overseeing restoration of changes caused by hypoxia or maternal hyperglycemia.

REFERENCES

1. Anderson P.A.W. – Myocardium and Development, in Anderson R, Baker E, Penny D et al (eds): Paediatric Cardiology, 3rd edition, Churchill Livingstone Elsevier 2010, 4:57-72
2. Donnelly W.H., Bucciarelli R.L., Nelson R.M. – Ischemic papillary muscle necrosis in stressed newborn infants, *J Pediatr* 1980, 96 (2):295 – 300
3. Flores-Nava G., Echevarria-Ybarguengoitia J.L. et al – Transient myocardial ischemia in newborn babies with perinatal asphyxia (hypoxic cardiomyopathy), *Bol Med Hosp Infant Mex* 1990, 47 (12): 809-814
4. Gonzales de Dios, Moya M. – Perinatal differences in asphyxiated full-term newborns in relation to the presence of hypoxic-ischemic encephalopathy, *Rev Neurol* 1997, 25 (144): 1187-1194
5. Vaillant M.C., Chantepie A., Casasoprana A. et al – Transient hypertrophic cardiomyopathy in neonates after acute fetal distress, *Pediatr Cardiol* 1997, 18:52-56
6. Ranjit M.S. – Cardiac abnormalities in birth asphyxia, *Indian J Pediatr* 2000, 67 (7): 529-532
7. Rajakumar P.S., Vishnu B., Sridhar M.G. et al. – Electrocardiographic and echocardiographic changes in perinatal asphyxia, *Indian J Pediatr* 2009, 76 (3): 261-264
8. Bancalari A., Otero C., Bello P., Soto G., Pandolfi E., Leon L. – Myocardial damage following neonatal severe asphyxia, *Rev Chil Pediatr* 1991, 62 (4): 232-237
9. Stamatin M. – Tulburări metabolice și hemodinamice în detresele vitale neonatale, Teză de doctorat, 2002
10. Hohimer A.R., Mysliwiec M., Lee K., Davis L.E., Pantely G.A. – Perinatal hypoxia causes ventricular enlargement associated with increased atrial natriuretic peptide (ANP) mRNA levels in newborn mice, *High Alt Med Biol* 2003; 4 (2): 241-254
11. Skinner J., Alverson D., Hunter S. – Echocardiography for the neonatologist, Churchill Livingstone, 2000
12. Ommen S.R., Nishimura R.A. – A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003, *Heart* 2003, 89 (3):18
13. Barberi I., Calabri M.P., Cordaro S. et al. – Myocardial ischaemia in neonates with perinatal asphyxia. Electrocardiographic, echocardiographic and enzymatic correlations, *Eur J Pediatrics* 1999, 158 (9):742-747
14. Tapia-Rambo C.A., Carpio-Hernandez J.C., Salazar-Acuna A.H. et al. – Detection of transitory myocardial ischemia secondary to perinatal asphyxia, *Arch Med Res* 2000; 31 (4): 377-83
15. Ottlinger M.E., Pearsall L., Rifai N., Lipschultz S.E. – New developments in the biochemical assessment of myocardial injury in children: troponins T and I as highly sensitive and specific markers of myocardial injury, *Progr Pediatr Cardiol* 1998 (8):71-81
16. Panteghini M., Agnoletti G., Pagani F., Spandrio F. – Cardiac troponin T in serum as a marker for myocardial injury in newborns, *Clin Chem* 1997, 43:1455-1457
17. Kanik E., Ozer E.A., Bakiler A.R. et al. – Assessment of myocardial dysfunction in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: is it a significant predictor of mortality? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009, 22(3):239-242
18. Correale M., Nunno L., Ieva R. et al. – Troponin in Newborns and Pediatric Patients, *Cardiovasc Hematol Agents in Med Chem*, 2009, 7:270-278
19. Russu G. – Afectarea funcției ventriculului stâng în boli cardiace și extracardiace la copil, Teză de doctorat, 2004
20. Gill A.W., Warner G., Bull L. – Iatrogenic neonatal hypertrophic cardiomyopathy, *Pediatr Cardiol* 1996, 17:335-339
21. Tyralla E.E. – The infant of diabetic mother, *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996, 23:221-241
22. Sardesai M.G., Gray A.A., McGrath M.M., Ford S.E. – Fatal hypertrophic cardiomyopathy in the fetus of a woman with diabetes, *Obstet Gynecol* 2001, 98 (5): 925-927
23. Kaski J.P., Elliott P. – Cardiomyopathies, in Anderson R, Baker E, Penny D et al (eds): Paediatric Cardiology, 3rd edition, Churchill Livingstone Elsevier 2010, 49:1007