

UNELE ASPECTE NOI ÎN PATOLOGIA PREMATURULUI*

A. Pressler

Precvența prematurității precum și cota-parte foarte importantă pe care imaturitatea o are în mortalitatea perinatală și în morbiditatea neonatală face ca atenția multor cercetători să fie atrasă spre problemele pe care le prezintă prematurul.

Aprofundarea studiilor prin metode relativ noi de cercetare ca microscopia electronică, metode biochimice de mare precizie, necesitind prelevări de cantități infime de material (ca de ex. metoda Astrup pentru determinarea metabolismului acidobazic), folosirea spectrofotometrului, a fotometrului cu flacără, aplicarea în cercetări a izotopilor radioactivi pentru urmărirea unor elemente în drumul lor metabolic complicat, elucidarea unor probleme fundamentale în biologia celulei, ca de ex. structura unor proteine, rolul acidului dezoxiribonucleic în procesele de metabolism, datele noi în structura și funcțiile celulare, clarificarea naturii unor boli relativ rare ca oligofrenia fenilpiruvică sau galactozemia, ne-au dat cheia pentru a putea înțelege mai bine o serie de procese din organism și a elabora unele teorii noi, fecunde pentru toată biologia în general și biologia fătului și a nou-născutului în special. Studiul structurii cromosomilor a pus în evidență existența unor anomalii cromosomice ce stau la baza anumitor boli ereditare, cum ar fi trisomia 21 în boala lui Langdon-Down sau în anomaliile ca boala lui Turner și boala lui Klinefelter etc. Observațiile lui Gregg asupra rubolei au făcut să înțelegem mai bine geneza unor malformații congenitale, iar catastrofa talidomidei a deschis un câmp larg de cercetări asupra consecințelor fetale și neonatale grave ce pot urma aplicării diferiților agenți terapeutici, femeii gravide.

În lumina acestor achiziții noi noțiunea de prematuritate a primit înțelesuri noi.

Definiția prematurității dată de O.M.S. și anume „prematurul este un copil născut viu cu greutatea de 2500 de g sau mai mică”, își are justificarea, simplificând noțiunea și dând posibilitatea de a unifica criteriul aprecierii stării de prematuritate, înglobând o categorie de copii care necesită îngrijiri și condiții speciale. Dacă însă această categorie este studiată îndeaproape, imediat ne dăm seama că în noțiunea de prematuritate astfel definită va intra tot atât de bine și copilul născut la termen al muncitoare fizice de statură mică, cu condiții de mediu proaste, ca și copilul ce se naște cu două-trei luni înainte de termen din cauza incompetenței de col uterin sau cel în cazul căruia o intervenție chirurgicală a trebuit să întrerupă sarcina din cauza unei placente previe de ex. Copilul născut cu greutatea sub 2500 g poate fi în rest intact, sau poate purta amprenta cauzei care a provocat întreruperea înainte de termen a gravidității.

Problemele pe care le ridică prematurul sînt legate de cele trei momente decisive pentru soarta sa, și anume:

- I. Procesul de maturare.
- II. Stresul actului nașterii.
- III. Adaptarea la viața extrauterină.

Deși de multe ori este foarte greu să se scpare net fenomenele ce revin fiecărei din aceste momente, din cauză ce ele se suprapun, pentru simplitate, vom încerca să le trecem în revistă separat.

* Lucrare prezentată la Simpozionul „Prematurității” la data de 19 noiembrie 1966.

I *Procesul de maturație*, care începe în momentul unirii celor două celule germinale nu se termină cu actul nașterii continuându-se chiar după pubertate. Acest proces de maturație are la bază doi factori: unul, factorul ereditar, cromosomial, endogen și altul reprezentat de mediu. Timpul și volumul unui asemenea referat nu ne permite de a pătrunde în detaliile procesului de maturație, care cuprinde toate aspectele metabolismului proteic, glucidic, lipidic și hidromineral al fătului. Din aceleași motive nu vom putea înșira aici nici toate tulburările de metabolism atât de strălucit clarificate de rezultatele cercetărilor din ultimii ani. Cei care se interesează mai îndeaproape de aceste probleme vor găsi în sinteza lui *Schreier* (8, 9) tulburările metabolismului proteic, în sinteza lui *Fanconi* (10) tulburările metabolismului glucidic și în cea a lui *v. Berlin-Heimendahl* (11) problemele metabolismului hidromineral. Aici vom arăta doar că orice tulburare a metabolismelor amintite vor atrage după sine — după momentul în care intervine —, fie malformația congenitală, fie o stare morbidă care va îngreuna adaptarea nou-născutului la viața extrauterină.

Procesul de maturație nu poate fi înțeles fără a lua în considerație rolul pe care îl are placenta în dezvoltarea fătului. În totalitatea cazurilor de deces perinatal, starea morbidă a fătului se reflectă în alterații placentare. Aceste alterații ar fi atât de evidente încât unii autori (*S. Aladjin*, 23) propun biopsia placentară drept criteriu pentru evaluarea stării fătului în uter.

Procesul de maturație este influențat de starea sănătății mamei. Un studiu cantitativ al dezvoltării celulelor și organelor la copiii mamelor suferind de disgravidie tardivă (*Naeye*, 29) arată o retardare de creștere fetală. Lungimea fătului, greutatea creierului și al plămînilor la acești copii erau aproape normale, pe cînd suprarenalele, ficatul, splina și timusul erau disproporționat de mici din cauza cantității scăzute de citoplasmă din aceste organe. Aceleași date au fost găsite și la copiii cu anomalii placentare.

Noxa care duce la întreruperea precoce a sarcinii și deci a procesului de maturație, își va putea lăsa sau nu amprenta pe procesele de metabolism ale fătului, aceste procese însă vor prezenta caracterul respectiv al fazei de maturație în care se afla copilul în momentul întreruperii sarcinii.

Vom ilustra aceasta cu un exemplu: conținutul de calciu, fosfor și fier al organismului fetal crește mult mai repede decît greutatea totală a fătului. Cu alte cuvinte, fătul reține din ce în ce mai mult din aceste substanțe. Mai mult de jumătate din calciul reținut de făt din organismul mamei se reține în ultimele două luni de sarcină (*Morrison*, 27). Chiar cu o dietă optimă retenția zilnică după naștere este mai mică decît cantitatea cîștigată în uter. Astfel prematurului îi trebuie un timp îndelungat spre a atinge nivelul de conținut în minerale cu care se naște copilul la termen.

Concentrația de magneziu la prematur este de cca. 3 ori mai mică decît la copilul la termen (*Zytkiewicz*, 14).

Conținutul de apă al organismului fetal descrește cu vîrsta sarcinii. El constituie după *Widdowson* și *Spray* 82,5% în luna 7 de gestație și ajunge la 68,8% la termen. Compartimentul de lichid extracelular este mai mare la făt decît cel intracelular, raportul ajungînd să se inverseze la termen.

Hidropizia nou-născutului prematur merge mină în mină cu un conținut crescut al țesuturilor în ioni de sodiu. Aceasta este explicația edemelor vizibile și al infiltrației viscerale prezente la unii imaturi (*Rossier*, 22).

Procesele de maturație viscerală vor fi și ele oprite de întreruperea precoce a sarcinii. Insuficiența maturației pulmonare, hepatice, renale etc. își va avea, după cum vom vedea, efectul în determinarea patologiei specifice nou-născutului prematur.

Nu putem încheia capitoul problemelor de maturație, fără să amintim rolul negativ pe care îl pot juca în procesele de maturație fetală unele medicații aplicate mamei (3, 28, 29). Azi se știe că majoritatea medicamentelor aplicate mamei,

pot interverii în procesele enzimatiche complicate ale metabolismelor fetale, blocându-le prin interferența ce se produce prin asemănarea lor structurală cu unele enzime necesare proceselor de metabolism. Astfel noxele cauzate de talidomidă ar fi în legătură cu faptul că aceasta prin structura ei chimică (alfa-N phtalimido-glutarimidă) se apropie de structura riboflavinei. Semnele intoxicației talidomidice ar fi acelea ale avitaminozei grave B (Sas, 29). Tot prin blocarea unor procese enzimatiche s-ar produce și efectul teratogen al cortisonului și ACTH aplicat în doze mari mamei la începutul gravidității. Dozele mari de vit. K sintetice administrate mamei în timpul gravidității, pătrunzând în circulația fetală intervin în sistemele enzimatiche ale hematiei, determinând o hemoliză considerabilă. Prin același mecanism își desfășoară acțiunea și alte substanțe cu structură naftochinonică, cum ar fi nitrofurantul, derivatele de anilină și fenilhidrazină.

Hunt și colab. (30) au descris un nou-născut, ale cărui convulsii tonico-clonice repetate au putut fi controlate prin administrare de doze masive de piridoxină. Mama acestui copil a primit în cursul sarcinii doze mari de vit. B₆. De atunci numărul cazurilor comunicate de așa zise convulsii piridoxin-dependente se înmulțește. Se presupune, că în geneza acestor convulsii ar juca un rol existența unui proces enzimatic ce blochează sau metabolizează piridoxina, proces enzimatic „indus” de terapia vitaminică aplicată mamei.

Cochrane (15) descrie două cazuri de scorbut infantil la copiii unor mame ce au primit doze masive de vitamină C în timpul sarcinii, deși copiii li s-a administrat vitamină C în doze considerate ca normale suficiente spre a preveni scorbutul. Cochrane a reușit să reproducă fenomenul prin administrare de vitamină C în doze mari animalelor gravide. Nevoia crescută de vit. C la progenitura acestor mame s-ar explica tot prin „inducerea” producției unui enzim la făt care ar metaboliza sau ar bloca vitamina C în dozele obișnuite.

Exemplele în privința acțiunii negative asupra fătului a tratamentelor medicamentozose aplicate mamei se pot înmulți. Nu vom insista asupra lor, dar vom reține că orice intervenție medicamentoasă la gravide va trebui judecată și din punctul de vedere al posibilităților de consecințe asupra proceselor de maturare atât de complicate ale fătului.

II. Efectele actului nașterii asupra prematurului sînt pe larg studiate în literatura medicală din ultimii ani.

Rezervele reduse ale prematurului, fragilitatea capilară, insuficiența factorilor de hemostază, fac ca traumatismul mecanic și chimic al travaliului să aibe o frecvență crescută la acești copii. După Marty (31) din materialul statistic al 15 autori diferiți rezultă, că cota-parte a leziunilor de traumatism obstetrical din mortalitatea perinatală a prematurilor (din care marea majoritate o dă traumatismul intracranian) este de 33,4% față de 21,3% la nou-născutul matur.

Intr-o lucrare recentă Schmidt (32) reafirmă constatările lui Schwartz (33) și Syegmund (31) că leziunile cerebrale ale traumatismului obstetrical se localizează în mod selectiv în zonele irigate de venele cerebrale interne. El afirmă că aceste leziuni sînt urmarea unei staze venoase de origine mecanică prin împiedicarea reflexului venos datorită compresiunii exercitată de genunchiul fornicului asupra venelor cerebrale interne, precum și de compresia venelor ventriculilor laterali pe suprafața talamusului. Leziunilor localizate în sistemul venelor cerebrale interne se opun leziunile hemoragice traumatiche obstetricale ale leptomeningelor, care se găsesc de la început nu în spațiile subarahnoidale, ci între pia-mater și suprafața creierului și ca atare trebuie concepute ca rezultatul unor traumatisme mecanice.

Din punct de vedere etiologic, pe lângă factorul anoxic trebuie luate în considerare deplasările și deformările din timpul travaliului ale substanței cerebrale și ale meningelor. Aceste deplasări și deformări sînt mai pronunțate la prematuri deoarece consistența țesuturilor cerebrale din cauza imaturității lor, prezintă un grad de plasticitate și de molicune mult mai mare ca la copilul matur.

În afara leziunilor traumatice, actul nașterii prin hipoxia creată, produce o serie de alterații biochimice pronunțate la prematur, reprezentate prin creșterea acidozei metabolice, creșterea în conținut de acid lactic, scăderea rezervei alcaline, a bicarbonatului-standard, scăderea glicemiei etc. Nu ne putem extinde aici asupra acestor alterații ale chimismului sanguin, cei interesați pot găsi o sinteză a acestor probleme în articolul lui *Boda* (6).

Hipoglicemia este foarte frecventă la nou-născutul prematur. După *Cornblatt* (25) 98% din nou-născuții prematuri prezintă un oarecare grad de hipoglicemie, care nu rareori poate da valori chiar sub 20 mg%. Unii dintre acești copii prezintă în perioada neonatală o serie de simptome ca tremurături și contracții musculare, cianoză, crize de apnee, eventual convulsii tonico-clonice. O parte din acești copii rămân cu sechele neurologice definitive (*Haworth* și *McRae*, 25).

III. *Adaptarea prematurului la viața extraterină* presupune capacitatea sa de a se conforma prin structură și funcții solicitărilor din mediul extern.

Capacitatea de adaptare este o rezervă funcțională, ea se dezvoltă autonom, condiționat de gene și intră în funcțiune pe măsura solicitărilor, adică prin acțiunea unor factori direcți sau indirecti care provoacă reacții funcționale ce au drept rezultat adaptarea (*Linneweh*, 12).

Procesul de dezvoltare a unor funcții la imaturi este mai rapid decât la fătul în utero, tocmai prin solicitările mediului extern la care este supus. În urma acestei dezvoltări mai rapide ale funcțiilor sale, prematurul la data la care trebuia să se nască va avea o serie de funcții mai dezvoltate decât nou-născutul la termen.

Adaptarea neonatală trebuie înțeleasă ca o dezvoltare sau schimbare de funcții, provocată de factorii externi. Tulburările de adaptare pot lua naștere fie atunci când funcția intră tardiv sau insuficient în acțiune la o solicitare normală, fie atunci când funcția normală existentă este solicitată să execute eforturi prea mari sau să facă față unor schimbări prea bruște.

Un exemplu clar pentru tulburare de adaptare îl constituie icterul imaturului (21). În urma unei funcții insuficient dezvoltate la imatur — glicuroconjugarea — solicitarea (normală) a funcției (insuficiente) prin bilirubinemia fiziologică, se ajunge la icter grav cu toate consecințele sale, fără a avea vreo legătură cu incompatibilitatea de grupă sanguină.

Aceeași funcție insuficientă stă la baza intoxicației grave la *prematurul tratat cu cloramfenicol*, în doze considerate adecvate pe baza calculului obișnuit.

În grupul aceleiași insuficiențe funcționale se poate îngloba *intoxicația gravă cu vapori de naftalină*, tulburarea dată de tratamentul cu fenacetină, vitamina K sintetică în doze mari, etc. care ating sistemul enzimatic labil al hematiei prematurului.

Bola hemoragică a nou-născutului atât de frecventă la imatur are la baza sa înainte de toate nu insuficiența aportului de vit. K, ci insuficiența producției de protrombină și a factorului VII, de către celula hepatică, insuficiență enzimatică datorită imaturității ficatului.

Sindromul insuficienței transitorii protrahate de anticorpi (gamma-globulină, globulinele 2A și 2M, insuficiența de celule plasmatiche, insuficiența de izoaglutinine) de asemenea are la baza sa o insuficiență enzimatică.

În această ordine de idei sînt interesante achizițiile recente în privința genezei *atelectaziei pulmonare secundare* la imaturi și formarea *membranei hialine*.

Precum se știe, una din cauzele principale ale mortalității neonatale și în special ale mortalității imaturului este *atelectazia pulmonară* și formarea de membrane hialine ce se manifestă clinic prin sindromul insuficienței acute idiopatice respiratorii a prematurului. Frecvența acestui sindrom este de cca. 14% la nou-născuții prematuri, cu o mortalitate de peste 50% (*Dawes*, 17). După concepțiile recente (*Swyer* și *Levison* (16) la baza sindromului ar sta o tulburare a nutriției pulmonare provocată la făt de o vasoconstricție pulmonară. În consecință s-ar

produce o leziune alveolo-celulară cu lipsa de producție a factorului STL anti-atelectatic, cu atelectazia consecutivă și exudație de fibrină, cauza membranei hialine, cu tot cortegiul de fenomene clinice și metabolice cunoscute.

În enterocolita ulcero-necrotică a prematurului după unii autori (18) rolul primordial pe lângă agentul infecțios cauzal. l-ar avea tot lipsa unei enzime. — de data aceasta lizozimul.

Analizând bolile amintite, — principalele entități în patologia nou-născutului prematur, — trebuie să ne dăm seama că acestea toate sînt în legătură strînsă cu lipsa totală sau relativă a unei proteine biologice active.

Una din achizițiile cercetărilor moderne privitoare la prematur rămîne deci stabilirea faptului, că la baza adaptării lui funcționale stau proteinele biologice active — enzimele — ale căror cunoaștere este departe încă de a fi perfectă. Descoperirea lor a deschis cîmp larg cercetărilor, ce ne vor apropia de înțelegerea mai bună atît a proceselor patologice specifice prematurului, cit și a proceselor întime celulare, care stau la baza vieții în general.

Sosit la redacție: 3 decembrie 1966

Bibliografie

1. CĂPRIORA D., MIHALCA EUGENIA: Viața Medicală (1965), 4, 219; 2. VASILIU G.: Viața Medicală (1965), 4, 235; 3. VELCOVICI D.: Viața Medicală (1965), 4, 263; 4. HERSCOVICI P., RUSSU O.: Imaturitatea. Ed. Medicală București 1952; 5. SĂBĂDUS V., REGIS E.: Pediatria București, (1965), 3; 6. BODA D.: Gyermekgyógyászat (1965), 8, 225; 7. SÁRKÁNY J.: Orvosképzés, Budapest (1956), 41, 72; 8. SCHREIER K.: Monatschr. f. Kinderhk (1962), 110, 129; 9. SCHREIER K.: Monatschr. f. Kinderhk. (1962), 110, 290; 10. FANCONI G.: Monatschr. f. Kinderheilk. (1962), 110, 138; 11. V. BERLIN-HEIMENDAHL S.: Dtsch. Med. Wschr. (1964), 2425; 12. LINNEWEH F.: Klin. Wschr. (1961), 39, 1041; 13. KILDBERG P.: Acta Ped. Stockholm (1964), 53, 505; 14. ZYTKIEWICZ A. și colab.: Pol. Tyg. Lek. (1965), 29, 1316; 15. COCHRANE W. A.: Canad. Med. Ass. J. (1965), 93, 893; 16. SWYER P. R., LEVISON H.: Canad. Med. Ass. J. (1965), 93, 335; 17. DEWES citat după 16; 18. MIZRACHI A. și colab.: J. of Pediat. (1965), 66, 697; 19. ROTH G.: Th. Lancet (1964), I, 7328, 290; 20. YU și colab.: Arch. Dis. Childh (1965), 40, 516; 21. PRESSLER A. și colab.: Hiperbilirubinemia nou-născutului prematur (comunicare la Simpozionul asupra Prematurității Tg.-Mureș 19 XI 1966); 22. ROSSIER A.: Med. Infant (1963), 1, 70, 5; 23. ALADJEM A.: Am. J. Obst. Gyn. (1966), 95, 935; 24. NAEYE R. L.: Am. J. Obst. Gyn. (1966), 95, 276; 25. CORNBLETT M., REISNER S. H.: N. Engl. J. Med. (1965), 273, 7, 378; 26. HAWORTH J. C., MAC RAE: Canad. Med. Ass. J. (1965), 92, 861; 27. MORRISON J. E.: Fetal and neonatal pathology, Butterworths ed. London, 1963; 28. VON HARNACK G. A.: Arch. F. Kinderheilk. (1962), 166, 209; 29. SAS M.: Orv. Hetilap (1962), 103, 2449; 30. HUNT A. D., Jr. și colab.: Pediatrics (1954), 13, 140; 31. MARTI J.: Schweiz. Med. Wschr. (1960), 90, 767; 32. SCHMIDT H.: Untersuchungen zur Pathogenese und Aetiologie der geburts-traumatischen Hirnschädigungen Früh- und Reifgeborener. G. Fischer, Ed. Jena 1965; 33. SCHWARTZ Ph.: Birth Injuries of the Newborn, S. Karger Ed. Basel New York; 34. SIEGMUND H.: Handbuch der Spez. path. Anat. Bd. XIII/3, Springer Verlag Berlin Göttingen-Heidelberg (1955); 35. AVERY M. E.: The lung and its disorders in the newborn infant W. B. Saunders Ed. Philadelphia-London (1964).