

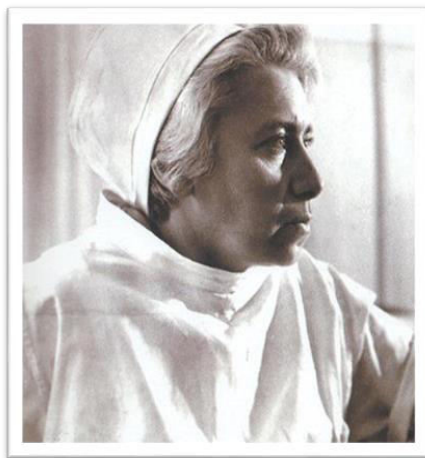


CULEGEREA DE LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE A CONFERINȚEI NAȚIONALE CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ

„Probleme actuale de diagnostic și tratament în pediatrie”

**Sub redacția:
Jana Bernic**

**DEDICATĂ
ACADEMICIANULUI NATALIA
GHEORGHIU din 28 noiembrie 2025**



Chișinău – 2026

CZU: 616-053.2-07-08(082)=135.1=111

C 94

Sub redacția:

Jana Bernic, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, șefa de Catedră de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”

Editori: Acad. Eva Gudumac, Prof. Svetlana Șciuca, Prof. Jana Bernic

Machetare: Ecaterina Costiuc

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții Din Republica Moldova

Culegerea de lucrări științifice a conferinței naționale cu participare internațională "Probleme actuale de diagnostic și tratament în pediatrie": dedicată academicianului Natalia Gheorghiu, din 28 noiembrie 2025 / sub redacția: Jana Bernic. – Chișinău : [S. n.], 2026 (Print-Caro). – 350 p. : il. color, tab.

Antetit.: Academia de Științe a Moldovei, Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", IMPS Institutul Mamei și Copilului.

Texte, rez.: lb. rom., engl. – Bibliogr. la sfârșitul art. – [100] ex.

ISBN 978-5-85748-321-3.

Tipar Executat la Tipografia PRINT-CARO,
mun. Chișinău, str. Columna 170

CUPRINS		Pag.
1.	Programul conferinței	6
2.	In memoriam academicianului Natalia Gheorghiu	16
3.	Markerii predictivi ai indicației chirurgicale în ocluzia intestinală la copil: prezentare de caz — Pisarenco Aliona, Revenco Ina, Haidarlı Doina, Elena Hanganu, Bernic Valentin, Gudumac Eva, Bejereanu Maria	20
4.	Abordarea chirurgicală și impactul ei în dezvoltarea armonioasă al aspectului dento-maxilar și craniofacial la copii cu despicături labio-maxilo-palatine — Railean Silvia, Gudumac Eva, Forna Consuela Norina, Poștaru Cristina, Bernic Jana, Haidarlı Doina, Ursu Danis	32
5.	Anomalie congenitală rară a ambelor uretere asociată cu despicatura palatină (prezentare de caz clinic) — Bernic Jana, Roller Victor, Ceban Emil, Dumbrăveanu Ion, Galescu Andrei, Revenco Adrian, Ciuntu Angela, Sagaidac Irina, Țarcă Elena, Mîndru Elena, Poștaru Cristina, Sandrosean Argentina, Railean Silvia, Costiuc Ecaterina, Gudumac Eva	41
6.	Prevalența și managementul hepatoblastomului la copil — Eva Gudumac, Adrian Hotineanu, Gheorghe Gîncu, Valentin Bernic, Sergiu Burgoci, Nicolae Gura, Oleg Samciuc	63
7.	Trunchiul celiac: variante anatomice și malformații – revizuire narativă a literaturii — Alina Dănilă, Grosu Iurie, Valeria Dănilă, Valentin Bernic, Eva Gudumac	75
8.	Rolul examenului fizic în diagnosticul malformațiilor anorectale. Experiența clinicii pentru ultimii 6 ani — Boian Veaceslav, Draganel Andrei, Utchina Olesea, Boian Ecaterina, Ana Maria Scurtu, Alice Grudnicki	91
9.	Factori de prognostic în sepsisul chirurgical la copii — Catrinescu Aliona, Patrașcanu Emilia, Jana Bernic, Ala Donos, Lidia Dolghier, Ludmila Chiriac	99
10.	“Antidotul” oligofobiei și oligoanalgeziei în traumatismele din urgențele pediatrice — Solange Tamara Roșu, Simona Carmen Băciu, Vasile Eduard Roșu	101
11.	Eficiența și siguranța blocului mușchiului erector spinal ca component al analgeziei multimodale în chirurgia pediatrică — Dumitru Frunze, Serghei Șandru, Jana Bernic	102
12.	Surprize imagistice în urgențele pediatrice sindromul silverman și sindromul Munchausen by Proxy — Solange Tamara Roșu, Flavia Geta Luca, Vasile Eduard Roșu	104
13.	Invaginația intestinală – o privire de ansamblu asupra rolului scorurilor de predicție în evaluarea severității — Verdeș Sorin, Bernic Jana, Elena Țarcă, Hanganu Elena, Gudumac Eva	105

14.	Impactul dizrafiilor spinale asupra dezvoltării copilului – evaluare, intervenții și tratament — <i>Scutaru Vadim, Litovcenco Anatolii, Timirgaz Valerii, Bajurea Ala</i>	120
15.	Pentru afecțiuni vasculare congenitale complexe — o soluție hibridă: reparare prin embolizare vasculară și chirurgia deschisă — <i>Alina Dănilă, Valeria Dănilă, Bogdan Savu, Grosu Iurie, Eva Gudumac</i>	126
16.	Atrezia intestinală – management terapeutic și rezultate – experiența unui centru terțiar de chirurgie pediatrică neonatală — <i>Elena Hanganu, Dana-Ioana Luca, Dina Al Namat-Rosca, Elena Țarcă, Alice Grudnicki</i>	137
17.	Epifizioliza juvenilă de cap femural — <i>Maria Jalbă, Alexandr Jalbă, Argentina Sandrosean</i>	158
18.	Aspirațiile de corp străin – o urgență pediatrică majoră — <i>Valentina Sîmboteanu, Ina Garbi, Mariana Guzman, Diana Rotaru-Cojocari, Svetlana Șciuca</i>	162
19.	Aspecte contemporane a hemofiliei la copii — <i>Țurea V., Agachi D., Iacomî, V.Eșanu G., Malai O.</i>	167
20.	Adjuvant interventions in ADHD: a synthesis of the evidence on nutritional supplements and phytotherapy within an integrated approach — <i>Chihai Jana, Jelaga Dorin, Adeola Cornelia, Coșulean Radislav</i>	182
21.	Viziuni contemporane asupra importanței vitaminei D în practica medicală: metabolism, mecanisme și polimorfisme VDR — revizuire narativă — <i>Alexandru Voloc, Tatiana Raba, Chiril Voloc, Aliona Rotari, Irina Rusu, Joel Fleury Djoba Siawaya, Teodor Furdui</i>	201
22.	Anomalii ale arborelui bronșic – o provocare în pneumologia pediatrică — <i>Svetlana Șciuca, Iana Coropceanu, Jana Bernic, Rodica Selevestru, Eva Gudumac</i>	235
23.	Terapia cu anticorpi monoclonali anti-tnf-alfa în maladiile inflamatorii intestinale la copii — <i>Mihu Ion, Ivas Tatiana, Mihu Ionuț</i>	241
24.	Abordări multidisciplinare în fibroza chistică la copil — <i>Svetlana Șciuca, Dorina Efros, Nelea Buga, Jana Bernic, Rodica Selevestru, Ludmila Rusu, Eva Gudumac</i>	253
25.	Diverticul gigant al vezicii urinare (prezentare de caz clinic) — <i>Revenco Adrian, Bernic Jana, Seu Larisa, Hanganu Elena, Țarcă Elena, Neamțu Valeriu, Petrovici Vergil, Gudumac Eva</i>	266
26.	Șocul hipovolemic și deshidratarea în diareea acută la copii. Evaluarea clinică — <i>Ina Petcova, Lidia Dolghier, Ileana Ioniuc, Ivan Petcov, Stela Cornilov, Valeria Petcova</i>	274
27.	Intoxicație acută severă cu etilenglicol cu evoluție oligoanurică: abordare terapeutică prin epurare	288

	extracorporală combinată (PF + HD) la adolescent. Caz clinic. <i>Postolache S., Gudumac E., Ceban E., Bernic J., Solange Tamara Roșu, Bașli-Seleznirov A., Secu V., Ciobanu A., Beresteanu C., Ciuntu A.</i>	
28.	Hidronefroza la copil: reviu literaturii — <i>Celac Viviana Mihaela, Opreanu Angelika, Bernic Jana, Celac Victoria</i>	301
29.	Hepatotoxicitatea indusă de albendazol la copii: prezentare de caz — <i>Postolache S., Solange Tamara Roșu, Bașli-Seleznirov A., Secu V., Vasile Eduard Roșu, Beresteanu C., Ciobanu A., Ciuntu A., Gudumac E.</i>	315
30.	Impactul COVID-19 asupra pacienților cu infarct miocardic acut candidați pentru intervenția de bypass aorto-coronarian — <i>Al Namat Razan, Al Namat Dina, Duceac Doina Letitia, Al Namat Nadia, Goroftei Bogdan Elena Roxana, Duceac (Covrig) Madalina, Zlavog Ana Maria, Roșca Romulus Adrian, Țarcă Elena</i>	321
31.	Corecția dinamică ventrală (VBT/ASC) a scoliozei idiopatice la pacienții cu creștere completă — <i>Sergey Kolesov, Vladimir Pereverzev, Arcadii Kazmin, Vladimir Șvets, Natalia Morozova, Samir Bagirov, Nicolae Șavga, Veniamin Golub, Maxim Caftea, Angela Maniuc, Jana Bernic</i>	333
32.	Disfuncțiile vezicii urinare și a colonului la copii: implicații clinice și strategii de management — <i>Isidor Zamisnîi, Olesea Utchina, Andrei Draganel, Vasile Eduard Roșu, Conducătorul științific: Veaceslav Boian</i>	344
33.	Post-infectious optic neuritis in children: a systematic review of recent evidence — <i>Victoria Verejan, Eugeniu Bendelic</i>	345
34.	Pancreatic pseudocysts in children: diagnostic features and therapeutic options — <i>Scutaru Rodica, Gudumac Eva, Bernic Jana</i>	346
35.	Boala polichistică renală la copil. Diagnostic și tratament — <i>Chirița Mihaela, Conducător științific: Jana Bernic</i>	347
36.	Progrese și provocări în diagnosticul prenatal în atrezia de duoden — <i>Corovlean Victoria-Laura, Conducător științific: Pisarenco Aliona</i>	349



Catedra de Chirurgie, Ortopedie și Anestezilogie Pediatrică
„Natalia Gheorghiu”
Departamentul de pediatrie

PROGRAMUL CONFERINȚEI CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ, DEDICATĂ ACADEMICIANULUI NATALIA GHEORGHIU

„Probleme actuale de diagnostic și tratament în pediatrie”

28 noiembrie 2025, 12:00-19:00
m. Chișinău, str. Ștefan cel Mare și Sfânt 1,
Sala Azurie a Academiei de Științe a Moldovei

Ordinul Ministerului Sănătății nr. 1035 din 17 noiembrie 2025,
7 credite de Educație Medicală Continuă

12.00 –12.30 Deschiderea Conferinței

Mesaje de salut

- **Ion Tighineanu** – Președintele Academiei de Științe a Moldovei, academician
- **Emil Ceban** – Ministru al Sănătății Republicii Moldova, profesor universitar, dr.hab.șt.med., membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei
- **Olga Cernetchi** – Rector, Prorector pentru activitate didactică și management academic, USMF „Nicolae Testemițanu”, profesor universitar, dr.hab.șt.med.

- **Jana Chihai** – Prorector pentru Activitate de Cercetare și Inovare, conf.univ., dr.hab.șt.med., șef Catedră de sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Eva Gudumac** – Vice-președinte al Academiei de Științe a Moldovei, Director Coordonar Centrul Național de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, academician, prof.univ., dr.hab.șt.med. Catedra Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Svetlana Șciuca**, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Elena Hanganu** – Șef lucrări, dr. șt. med., Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa”, Iași, Șef Secție Clinica Chirurgie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Iași, România.
- **Elena Țarcă** – Conferențiar universitat habilitat, dr.șt.med., Medic primar Chirurgie și Ortopedie Pediatrică. Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, Departamentul Chirurgie 2, Disciplina de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Iași, România.

I sesiune 12:30-14:00 „Chirurgia pediatrică – cercetare și conduită practică medicală

Moderatori:

- **Eva Gudumac** – Vice-președinte al Academiei de Științe a Moldovei, Director Centrul Național de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, academician, prof.univ., dr.hab.șt.med. Catedra Chirurgie, Ortopedie, Anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Olga Cernetchi** – Rector, Prorector pentru activitate didactică și management academic, USMF „Nicolae Testemițanu”, prof.univ., dr.hab.șt.med.
- **Elena Hanganu** – Șef lucrări, dr. șt. med., Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa”, Șef Secție Clinica Chirurgie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, Iași, România.

1. Markerii predictivi pentru indicația chirurgicală în ocluzia intestinală la copil – Pisarenco Aliona, dr.șt.med., șefa secției de chirurgie

nou-născuți, asist.univ., **Revenco Ina**, dr.șt.med., chirurgia nou-născuți, asist.univ., **Haidarli Doina**, chirurg pediatru, **Gudumac Eva**, dr.hab.șt.med., prof.univ., academician AȘM, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”, IMC, **Elena Hanganu** – Șef lucrări, dr.șt.med., Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa”, Șef Secție Clinică Chirurgie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, **Bernic Valentin**, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa”, Iași, România.

2. Abordarea chirurgicală și impactul ei în dezvoltarea armonioasă al aspectului dento-maxilar și craniofacial la copiii cu despicături labio-maxilo-palatine – **Railean Silvia**, dr.hab.șt.med., conf.univ., **Poștaru Cristina**, dr.șt.med., conf.univ., Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică și pedodonție „Ion Lupan”, **Gudumac Eva** dr.hab.șt.med., prof.univ., acad. AȘM., Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Centrul Național Științifico-Practic Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”

3. Evaluarea impactului laparoscopiei la copii cu abdomen acut chirurgical asupra rezultatelor postoperatorii – **Ambros Igor**, chirurg pediatru, Vicedirector medical, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”, Laboratorul de infecții chirurgicale la copii, USMF „Nicolae Testemițanu”, **Jalbă Alexandr**, dr. șt. med., conf. univ., Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”, Institutul Mamei și Copilului

4. Anomalie congenitală rară a ambelor uretere la copii – **Bernic Jana**, dr.hab.șt.med., prof.univ., șef Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, **Roller Victor**, asist.univ., Laboratorul de infecții chirurgicale la copii, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”, IMC, **Revenco Adrian**, dr.șt.med., urolog-pediatru, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”, IMC, **Ciuntu Angela**, dr.hab.șt.med., conf.univ., Departamentul de pediatrie, **Poștaru Cristina**, dr.șt.med., conf.univ.,

Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică și pedodonție „Ion Lupan”, USMF „Nicolae Testemițanu”, **Elena Țarcă** – Conferențiar universitat habilitat, dr.șt.med., Medic primar Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa”, Departamentul Chirurgie 2, Disciplina de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Iași, România.

5. Patologia șoldului la copil. Abordări de diagnostic și tratament – **Sandrosean Argentina**, dr.șt.med., conf.univ., Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Laboratorul de infecții chirurgicale la copii, USMF „Nicolae Testemițanu”, **Sandrosean Iurie**, dr.șt.med., ortoped-traumatolog, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”, IMC, **Lipcanu Sergiu**, medic ortoped pediatru, AMT “Centru”, Centrul Municipal de Chirurgie Ambulatorie, **Avram Anatolie**, medic ortoped pediatru, IMSP SR Strășeni, **Moroz Petru**, dr.hab.șt.med., prof.univ., Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”

6. Prevalența și managementul tumorilor hepatice la nou-născuți și sugari – **Gîncu Gheorghe**, dr.hab.șt.med., conf.univ., **Gura Nicolae**, chirurg pediatru, Laboratorul de Infecții chirurgicale la copii, **Gudumac Eva**, academician, dr.hab.șt.med., prof.univ., Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Laboratorul de infecții chirurgicale la copii, USMF „Nicolae Testemițanu”, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”, IMC, **Hanganu Elena**, Șef lucrări, dr.șt.med., Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa”, Șef Secție Clinica Chirurgie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgențe Copii „Sf. Maria”, Iași, România.

7. Trunchiul celiac: variante anatomice și anomalii – o recenzie narativă – **Dănilă Alina**, dr.șt.med., Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”, IMC, asist.univ., Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Laboratorul de Infecții chirurgicale la copii, **Dănilă Valeria**, studentă, **Gudumac Eva**, academician, dr.hab.șt.med., prof.univ., Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Laboratorul de infecții chirurgicale la copii, USMF „Nicolae Testemițanu”, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”, Institutul Mamei și Copilului

8. Tratamentul fisurii anale cronice prin sfincterotomie internă incizie laterală – *Boian Veaceslav*, asist.univ., Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”, Institutul Mamei și Copilului, *Draganel Andrei*, asist.univ., Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”

II sesiune 14:30-16:30 „Urgențe pediatrice și chirurgicale – abordări contemporane de management”

Moderatori:

- ***Bernic Jana***, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șefa de Catedră de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”
- ***Solange Tamara Roșu*** – dr. șt. med., conf. univ., Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, medic primar în specialitatea Medicină de Urgență, Șef UPU, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, Iași, România.
- ***Țarcă Elena*** – conf.univ.habilitat, dr.șt.med., Medic primar Chirurgie și Ortopedie Pediatrică. Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Departamentul Chirurgie 2, Disciplina de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, Iași, România
- ***Dolghier Lidia*** – Conferențiar universitar, dr. șt. med., Catedră chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu

1. Factorii de prognostic în sepsisul chirurgical la copii – *Catrinescu Aliona*, doctorand, *Dolghier Lidia*, dr.șt.med., conf.univ., *Bernic Jana*, dr.hab.șt.med., prof.univ., șef Catedră de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, *Gudumac Eva*, dr.hab.șt.med., prof.univ. acad. AȘM., Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Laboratorul de infecții chirurgicale la copii, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”. *Donos Ala*, dr.hab.șt.med., prof.univ., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

2. „Antidotul” oligofobiei și oligoanalgeziei în traumatismele din urgențele pediatrice – *Solange Tamara Roșu*, dr.șt.med.,conf.univ.,

Universitatea de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa”, Departamentul Medicale II, Disciplina Nursing, **Simona Carmen Baciuc, Roșu Vasile Eduard**, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Sfânta Maria”, Unitatea de Primire Urgențe-România, Universitatea de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa” Iași, Departamentul Medicina Mamei și Copilului, Disciplina Pediatrie, Iași, România.

3. Blocul mușchiului erector spinal ca component analgezic multimodal la copii cu afecțiuni chirurgicale toraco-abdominale.

Frunză Dumitru, șef Departament ATI, IMSP Institutul Mamei și Copilului, **Șandru Serghei**, șef Catedră de anesteziologie și reanimatologie nr. 1, ”Valeriu Ghereg”, **Gudumac Eva**, dr.hab. șt. med., prof.univ., acad. AȘM, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Laboratorul de infecții chirurgicale la copii, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”

4. Surprize imagistice în urgențele pediatrice – Sindromul Silverman și Sindromul Munchausen by Proxy – Solange Tamara Roșu, dr.șt.med., conf.univ., **Roșu Vasile Eduard**, Universitatea de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa”, Departamentul Medicale II, Disciplina Nursing, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Sfânta Maria” Unitatea de Primire Urgențe, **Flavia Geta Luca**, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Sfânta Maria”, Unitatea de Primire Urgențe, Iași, România

5. Invaginația intestinală – o privire de ansamblu asupra rolului scorurilor de predicție în evaluarea severității – Verdeș Sorin, chirurg pediatru, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”, Institutul Mamei și Copilului, **Bernic Jana**, dr.hab.șt.med., prof.univ., șef Catedră, **Gudumac Eva**, dr.hab.șt.med., prof.univ., acad. AȘM, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Laboratorul de infecții chirurgicale la copii, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”

6. Impactul disrafiilor spinale asupra dezvoltării copilului: evaluare, intervenții și tratament – Scutaru Vadim, neurochirurg pediatru, **Litovcenco Anatolie**, dr.hab.șt.med., șef secție neurochirurgie, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”, Institutul Mamei și Copilului, **Bajurea Ala**, dr.șt.med., conf.univ., Catedra de neurochirurgie, USMF „Nicolae Testemițanu”

7. Pentru afecțiuni vasculare congenitale complexe – o soluție hibridă: reparare prin embolizare vasculară și chirurgia deschisă – *Dănilă Alina*, dr.șt.med., asist.univ., *Dănilă Valeria*, studentă, *Gudumac Eva*, dr.hab.șt.med., prof.univ., academician AȘM, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Laboratorul de infecții chirurgicale la copii, USMF „Nicolae Testemițanu”, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”, Institutul Mamei și Copilului

8. Atrezia intestinală – management terapeutic și rezultate-experiența unui centru terțiar de chirurgie pediatrică neonatală – *Hanganu Elena*, Șef lucrări, dr.șt.med., Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa”, Șef Secție Clinica Chirurgie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, *Luca Dana Ioana* – medic rezident chirurgie pediatrică, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, *Rosca Al-Namat Dina*, medic rezident chirurgie pediatrică, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, asistent universitar UMF „Gr.T.Popa”, *Elena Țarcă*, conf.univ.habilitat, dr.șt.med., Medic primar Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa”, Departamentul Chirurgie 2, Disciplina Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Iași, România.

9. Epifizioloza juvenilă de cap femural la copii. Particularități de diagnostic și tratament – *Jalbă Maria*, studentă, *Sandrosean Argentina*, dr.șt.med., conf.univ., *Jalbă Alexandr*, dr.șt.med., conf.univ., Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Laboratorul de infecții chirurgicale la copii, USMF „Nicolae Testemițanu”

10. Aspirațiile de corp străin – o urgență pediatrică majoră – *Valentina Sîmboteanu*, șef Secție Endoscopie, *Ina Garbi*, dr.șt.med., *Mariana Guzman*, medic endoscopist, Secție Endoscopie, Institutul Mamei și Copilului

11. Patologia ovariană la copil - urgența chirurgicală – *Elena Țarcă*, conf.univ.habilitat, dr.șt.med., Medic primar Chirurgie și Ortopedie Pediatrică. Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa”, Departamentul Chirurgie 2, Disciplina de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf.Maria”, *Elena Hanganu*, Șef lucrări, dr.șt.med., Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa”, Șef Secție Clinica Chirurgie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii

„Sf. Maria”, **Viorel Țarcă**, dr.șt.med., conf.univ., Universitatea „Apollonia”, Facultatea de Medicină, Iași, România.

III sesiune 16.30-19.00 „Interdisciplinaritate în medicina copilului”

Moderatori:

- **Svetlana Șciuca**, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Jana Chihai** – prorector pentru activitate de cercetare și inovare, dr.hab.șt.med., conf.univ., șef Catedră de sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Țarcă Elena** – conf.univ.habilitat, dr.șt.med., Medic primar Chirurgie și Ortopedie Pediatrică. Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Departamentul Chirurgie 2, Disciplina de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, Iași, România

1. Aspecte contemporane ale hemofiliei la copii – Valentin Țurea, prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Hematologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

2. Abordarea integrată a ADHD în practica curentă: rolul suplimentelor și fitoterapiei – Jana Chihai, prorector pentru activitate de cercetare și inovare, dr.hab.șt.med., conf.univ., șef Catedră de sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie, USMF „Nicolae Testemițanu”

3. Viziuni actualizate despre vitamina D în medicină – Alexandru Voloc, conf.univ., dr.hab.șt.med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, **Teodor Furdui**, academician, prof.univ., dr.hab.șt.biol., Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie

4. Sistemul renin-angiotensin – de la abordări clasice la contemporane – Mihai Todiraș, prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Centru de Cercetare în domeniul Sănătății și Biomedicinei, USMF „Nicolae Testemițanu”

5. Anomalii ale arborelui bronșic – o provocare în pneumologia pediatrică – Svetlana Șciuca, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof. univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, **Iana Coropceanu**, doctorand, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

6. Conduita medicală în bolile inflamatorii ale intestinului la copii
– **Ion Mihu**, prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Gastrologie și hepatologie, Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Institutul Mamei și Copilului

7. Abordări multidisciplinare în fibroza chistică la copil – **Ludmila Rusu**, Spitalul Clinic de Urgență Copii, Cluj Napoca, România, **Dorina Efros**, doctorand, **Nelea Buga**, doctorand, **Svetlana Șciuca**, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

8. Impactul drogurilor asupra maxilarelor la copii – **Railean Silvia**, conf.univ., dr.hab.șt.med., **Rusu Radzichevici Natalia**, conf.univ., dr.șt.med., Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică și pedodonție „Ion Lupan” USMF „Nicolae Testemițanu”

Comitet organizatoric

Președinte

- **Bernic Jana**, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șefa de Catedră de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”

Co-președinte

- **Elena Hanganu** – Șef lucrări, dr. șt. med., Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa”, Iași, Șef Secție Clinica Chirurgie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Iași, România.

Secretari

- **Sandrosean Argentina**, dr.șt.med., conf.univ., Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Laboratorul de infecții chirurgicale la copii, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Catrinescu Aliona**, doctorand, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”

Membri

- **Țurea Valentin**, dr. hab. șt. med., prof.univ., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Solange Tamara Roșu** – dr. șt. med., conf. univ., Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, medic primar în specialitatea

Medicină de Urgență, Șef UPU, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, Iași, România.

Comitetul științific

Președinte

- **Eva Gudumac**, dr. hab. șt. med., prof.univ., acad. AȘM, Om Emerit, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”

Co-președinte

- **Sciuca Svetlana**, dr.hab.șt.med., prof.univ., m.c. AȘM, șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Secretari

- **Alina Dănilă**, dr. șt. med., asist. univ., Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Iana Coropceanu**, doctorand, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Costiuc Ecaterina**, chirurg-pediatru, IMSP SR Călărași

Membrii

- **Elena Țarcă** – conf.univ. habilitat, dr.șt.med., Medic primar Chirurgie și Ortopedie Pediatrică. Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Departamentul Chirurgie 2, Disciplina de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, Iași, România.
- **Elena Hanganu** – Șef lucrări, dr. șt. med., Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa”, Iași, Șef Secție Clinica Chirurgie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Iași, România.

**IN MEMORIAM
ACADEMICIANULUI NATALIA GHEORGHIU**



(29 noiembrie 1914 – 4 februarie 2001)

Motto: „Non omnis moriar”

(Nu voi muri de tot) - Horatius, Odae, 3, 30, 6.

*„Nu voi muri de tot: din mine o parte, partea cea mai mare, va înfrânge
Moartea și, prin slava ce-mi vor înălța urmașii,
Eu, în orice viac la fel de tânăr, voi crește fără încetare”*

Deschidem această culegere cu profundă recunoștință și emoție pentru o personalitate emblematică, care a pus temelia chirurgiei pediatrice moderne în Republica Moldova. Numele academicienei Natalia Gheorghiu a devenit, de-a lungul deceniilor, sinonim cu profesionalismul, disciplina, responsabilitatea și, mai presus de toate, cu grija față de copilul bolnav.

Pentru generații întregi de medici, acad. Natalia Gheorghiu nu a fost doar un profesor sau un chirurg de excepție, ci un reper moral și un model de viață.

Formată într-o perioadă în care chirurgia pediatrică abia se contura ca specialitate distinctă, ea a reușit să transforme un domeniu fragil și puțin cunoscut într-o școală solidă, recunoscută atât în țară, cât și peste hotare. În sala de operație, prezența sa impunea tot timpul respect și siguranță. Fiecare gest era calculat, fiecare decizie era bine chibzuită, fiind întotdeauna în favoarea copilului. Pentru pacienții săi și familiile lor, ea reprezenta ultima speranță, iar pentru colegii săi, medici chirurghi pediatri – un sprijin de încredere în situațiile cele mai dificile.

Ca Om, profesoara Natalia Gheorghiu a fost caracterizată de colegi drept un om cu un caracter integru și vertical, cu accente de duritate uneori. Ca chirurg, a fost un tehnician strălucit, impresionant prin virtuozitate în cursul tuturor operațiilor. De fiecare dată, la diverse întruniri științifice, profesoara Natalia Gheorghiu își omagia maestrul care au format-o ca specialist.

În spatele exigenței sale se ascundea o profundă sensibilitate. Academiciana nu accepta nicidecum compromisuri atunci când era vorba de calitatea actului medical, dar știa să găsească cuvintele potrivite atât pentru părinții îngrijorați, cât și pentru tinerii medici aflați la început de drum. Îi învăța pe discipolii săi nu doar cum să opereze, ci cum să privească copilul ca pe o ființă umană, nu doar ca pe „un caz” sau „un diagnostic”. Le repeta adesea că un chirurg nu trebuie să-și piardă niciodată capacitatea de a empatiza, de a asculta și de a-și asuma responsabilitatea pentru fiecare gest.

Sub îndrumarea domniei sale s-au format majoritatea chirurgilor pediatri din țară. Mulți dintre ei continuă astăzi să profeseze în spitale și centre universitare, promovând mai departe principiile și standardele pe care le-a stabilit. Modul său riguros de a preda – cu întrebări precise, obiecții tăioase, dar corecte – i-a modelat discipolii nu doar profesional, ci și uman. În preajma ei, „a fi chirurg pediatru” nu însemna doar a deține o diplomă, ci a adopta un mod de a gândi și de a fi: temeinic, serios, loial adevărului științific și respectului față de pacient.

Contribuția academicianului Natalia Gheorghiu nu se reduce la sălile de operație sau la amfiteatrele universitare. Ea a participat activ la organizarea și dezvoltarea serviciilor de chirurgie pediatrică și la structurarea unui sistem de îngrijire specializată pentru copilul cu patologie chirurgicală complexă. A încurajat cercetarea, a susținut elaborarea de protocoale și a înțeles, cu mult înaintea vremurilor, că medicina modernă nu poate exista fără un dialog

constant cu știința, fără un schimb de experiență și fără deschidere internațională.

Opera sa scrisă – manuale, capitole de carte, articole, comunicări științifice – a stat la baza formării mai multor generații de studenți și rezidenți. Mulți dintre noi am învățat din textele ei ce înseamnă să explici clar și concis o problemă medicală dificilă, fără a pierde rigoarea științifică. Fiecare pagină poartă amprenta unui stil ordonat, a unei gândiri analitice și a unei vaste experiențe clinice.

S-a stins din viață la vârsta de 86 de ani, într-o zi de duminică, pe 4 februarie 2001, la ora 11:30... Ce ne-a rămas nouă, elevilor? Opera chirurgicală a doamnei Natalia Gheorghiu impresionează atât prin multitudinea preocupărilor, cât și prin realizările sale de excepție în toate domeniile pe care le-a abordat. Chiar dacă aceasta este o caracteristică a epocii de pionierat al chirurgiei pediatrice, în care abia se contura specialitatea de astăzi, totuși doamna academician rămîne în istorie ca un adevărat maestru, pionier, întemeietor de școală chirurgicală pediatrică. Aceasta a fost rodul unei munci asidue, pe parcursul unei vieți în care s-au împlinit o strălucită educație de acasă, seriozitatea, ambiția, ingeniozitatea, responsabilitatea față de pacient, față de cadrul medical și față de actul medical. Toate aceste calități s-au întrunit în savantul, chirurgul, Omul de omenie Natalia Gheorghiu, figura remarcabilă a începuturilor chirurgiei pediatrice moldave.

Culegerea de față, dedicată acad. Natalia Gheorghiu, adună lucrările discipolilor, colaboratorilor și continuatorilor săi. Fiecare articol, fiecare prezentare și fiecare analiză incluse în aceste pagini reprezintă, de fapt, un gest de omagiu. Sunt mărturii ale faptului că școala ei trăiește mai departe, că ideile și principiile sale sunt încă vii în practica și în gândirea generațiilor actuale de medici.

Prin această culegere nu dorim doar să evocăm trecutul, ci să reafirmăm un angajament pentru viitor. Îngrijirea copilului cu patologie chirurgicală rămâne o responsabilitate majoră, iar standardele pe care le-a stabilit acad. Natalia Gheorghiu – seriozitate, competență, spirit colegial și respect profund față de pacient – continuă să fie și în prezent reperele noastre.

În numele tuturor celor care au avut privilegiul să o cunoască, să preia din experiența sa și să activeze în instituțiile care îi poartă amprenta, îi aducem astăzi un omagiu sincer:

In memoriam academicianei Natalia Gheorghiu – numele Dumneavoastră va rămâne înscris nu doar în istoria chirurgiei pediatrice, ci și în inimile celor care au luat cu demnitate ștafeta de a continua și, cu dăruire de sine, de a păstra acele tradiții verificate de timp. După o viață dedicată chirurgiei, sănătății copiilor, viitorului țării Republicii Moldova, academiciana Natalia Gheorghiu poate fi plasată, pe drept cuvânt, în panoplia „monștrilor sacri ai chirurgiei pediatrice moldave”.

MARKERII PREDICTIVI AI INDICAȚIEI CHIRURGICALE ÎN OCLUZIA INTESTINALĂ LA COPIL: PREZENTARE DE CAZ

**Pisarenco Aliona^{1,2}, Revenco Ina^{1,2}, Haidarli Doina², Elena Hanganu^{3,4},
Bernic Valentin³, Gudumac Eva^{1,2}, Bejoreanu Maria¹**

¹Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemitanu”,

²Institutul Mamei și Copilului, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”,

³Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa”, Iasi, România,

⁴Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Iasi, România

Rezumat

Ocluzia intestinală reprezintă una dintre cele mai severe urgențe abdominale în chirurgia pediatrică, asociată cu risc rapid de ischemie, necroză intestinală și sepsis. Diagnosticul precoce și delimitarea indicației chirurgicale rămân provocări majore, în special la nou-născuți. În ultimii ani, identificarea markerilor predictivi clinici, biologici și imagistici a devenit un instrument valoros pentru anticiparea evoluției nefavorabile și reducerea întârzierilor terapeutice. Prezentăm cazul unui nou-născut prematur cu ocluzie intestinală mecanică prin invaginație congenitală, diagnosticată tardiv, la care markerii inflamatori și de hipoperfuzie au susținut indicația chirurgicală de urgență. Evoluția a fost severă, cu deces prin sepsis neonatal refractar. Lucrarea discută rolul markerilor predictivi actuali în fundamentarea deciziei chirurgicale în ocluzia intestinală pediatrică.

Summary

Intestinal obstruction is a major pediatric surgical emergency, rapidly progressing toward ischemia, necrosis, and sepsis if not promptly treated. Early diagnosis and accurate decision-making between conservative and surgical management remain challenging, particularly in neonates. Recent research focuses on predictive clinical, biological, and imaging markers capable of anticipating unfavorable evolution and supporting urgent surgical indication. We present a case of congenital neonatal intussusception causing complete mechanical obstruction, diagnosed intraoperatively. Elevated inflammatory and hypoperfusion markers supported emergency surgery.

Postoperative evolution was complicated by severe sepsis and fatal outcome. This paper highlights the importance and limitations of predictive markers in guiding surgical decision-making in pediatric intestinal obstruction.

Cuvinte-cheie: ocluzie intestinală, invaginație congenitală, nou-născut prematur, ischemie intestinală, markeri predictivi, proteina C reactivă, procalcitonină, lactat, indicație chirurgicală

Introducere.

Ocluzia intestinală reprezintă una dintre cele mai frecvente urgențe abdominale în chirurgia pediatrică caracterizată prin afectarea tranzitului intestinal mecanic sau funcțional și o cauză majoră de morbiditate și complicații, în special la nou-născuți și sugari [1,3,4]. Diverse mecanisme etiologice cu efect obstructiv, precum aderențele peritoneale, herniile, volvulusul sau procesele tumorale (neuroblastom, limfangiom, multichistoza renală, etc), conduc la dereglarea tranzitului intestinal, cu apariția distensiei abdominale, durerii, vome, lipsa scaunului [2]. Diagnosticul prompt și decizia între tratamentul conservator și intervenția chirurgicală necesită o evaluare rapidă, integrată și precisă [4,5]. Fără intervenție chirurgicală, obstrucția compromise fluxul sangvin mezenteric și progresează spre ischemie, necroză, gangrenă și perforația intestinului. Gangrena intestinală sporește semnificativ mortalitatea și este asociată cu rate mari de formare a stomei, evoluția sindromului de intestin scurt și sepsis. Cercetările și progresele științifice recente sunt îndreptate către identificarea unor markeri predictivi, care pot anticipa evoluția nefavorabilă, cum ar fi ischemia intestinală, necroza sau necesitatea rezecției intestinale. Acești markeri pot optimiza termenii decizionali, pot reduce întârzierile terapeutice și pot standardiza algoritmul de management al pacientului cu ocluzie intestinală [1]. Metodele actuale de diagnostic, ecografia abdominală, radiografia, precum și tomografia computerizată abdominală, nu întotdeauna pot aprecia modificările gangrenoase precoce sau microperforațiile, ceea ce complică luarea la timp a deciziilor între tratamentul conservator și cel chirurgical [3]. Examinarea clinică rămâne un element esențial în evaluarea obstrucției intestinale, însă valoarea sa este condiționată de variabilitatea prezentării clinice.

Prezentarea cazului.

Pacientul, sex masculin, nou-născut, de la sarcina III, nașterea II, 27 săptămâni de gestație, din gemeni. Un făt s-a oprit în evoluție, după ablația laser a anastomozelor vasculare placentare, prin laparoscopie, intrauterin, efectuat la 19 săptămâni de gestație. Nașterea a evoluat cu ruperea prematură a pungii amniotice și decolare prematură de placentă. Datele antropometrice la naștere: Masa = 777gr, Talia = 35 cm, perimetrul cranian – 23 cm, perimetrul toracic – 21 cm, perimetrul abdominal 20 cm, scorul Apgar 3/4 puncte. La naștere, în mod urgent, copilul a fost intubat și plasat la suport respirator VAP, cu administrarea de surfactant (Curosurf) 155 mg/kg. Postnatal clinic și radiologic evoluează pneumopatie congenitală, cu tratament antibacterian polimedicamentos: sol. Colectin 50 000UI/kg/12h-10 zile, sol.Gentamicin 5 mg/kg/48 h - 5 doze, sol.Linesolid 10 mg/kg/12 h- 9 zile, sol Metronidazol 10 mg/kg/12h-7 zile, Sol.Imipenem 25 mg/kg/12 h- 4 zile, sol.Vancomicina 15 mg/kg/12 h- 4 zile. La a 3 zi postnatal, copilul prezintă rezid gastric cu bilă stazată, scaun scund neînsemnat, de tip incluziuni dense verzui. La a 4 zi se manifestă melenă, fiind interpretat ca sânge înghițit de la naștere. A fost stabilit ca diagnostic clinic si radiologic enterocolită ulceronecrotică stadiul II A, cu tratament conservator conform protocolului național. La a 9 zi de viață, în lipsa rezidului gastric, diminuarea balonării abdomenului s-a inițiat alimentația enterală trofică cu amestec lactat Alfare 1,0 ml la 3 ore, prin gavage gastric. Peste 24 ore sporește rezidul gastric si balonarea abdomenului, fiind sistată alimentația enterală. La a 18 zi se reea alimentația enterală, dar cu evoluție negativă în dinamică, astfel încât la a 22 zi postnatal examinarea obiectivă a apreciat reacționarea nou-născutului prin grimasa dureroasă, prin sonda gastrică erau eliminări de conținut gastric cu elemente de stază, abdomenul balonat, simetric, cu accentuarea rețelei capilare pe peretele anterior al abdomenului, edem moderat al etajului inferior și scrotului. În mezogastru cu extindere în epigastru se vizualizau anse intestinale dilatate, cu peristaltică haotică, care se accentuau la palparea abdomenului. La palpare abdomenul era moale, sensibil pe flancul drept, unde profund se apreciau anse dilatate dense, mobile. Ficatul se aprecia la + 2,0 cm sub rebordul costal drept, splina nu se palpa. Orificiul anal era spazmat. La sondarea rectală eliminări nu s-au apreciat, după clister evacuator s-au eliminat mucozități intestinale albicioase, cantitate neînsemnată. Periodic în scrot pe dreapta se apreciau anse intestinale ușor

reductibile, sugestiv pentru hernia inghinoscrotala pe dreapta fără semne de afectare mecanică a tranzitului intestinal (Fig. 1).

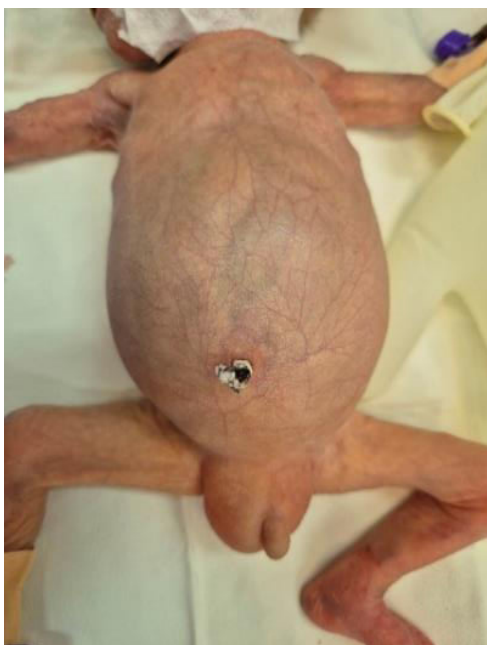


Figura 1. Aspect clinic al abdomenului

Examenul paraclinic a apreciat: Lactatul - 5,84, Proteina C reactiva – 168 mg/ml (interval de referinta 0 – 0,5· mg/l), Procalcitonina – 2,1 ng/ml (interval de referinta 0 – 0.1 mg/l), D-dimerii – 3,8 mg/ml (interval de referinta 0 – 0.5 mg/l). Menționăm că pe tot parcursul evaluării clinice la copil se menține clinica de acidoză metabolică subcompensată cu valorile lactatului care oscilau între 3,8 – 4,9, refractară la corecția medicamentoasă. Totodată era prezentă leucocitoză cu deviere spre stînga cu prezența metamielocitelor și mielocitelor, necătînd la terapia antibacteriană polimedicamentoasă efectuată. Trombocitopenia a fost apreciată doar în a 22 zi postnatal $88 \cdot 10^9$.

La ecografia abdomenului s-a pus în evidență prezența a aerocoliei pronunțate, în mezogastru era prezentă o ansă dilatată hiperecogenă, cu peristaltică haotică, cu lichid liber neînsemnat între ansele intestinale (Fig. 2).



Figura 2. *Ecografia abdomenului*

Radiografia de ansamblu a cutiei toracice și cavității abdominale ortostatic, profil anteroposterior, efectuat pe parcursul evoluției clinice și manifestării sindromului obstructiv a apreciat evoluție negativă, cu progresarea procesului inflamator bronhopulmonar, anse intestinale dilatate, hiperaerate, neuniform, preponderent pe flancul stâng proximal, cu îngroșarea pereților în dinamică, lipsa aerației colonului (Fig 3).

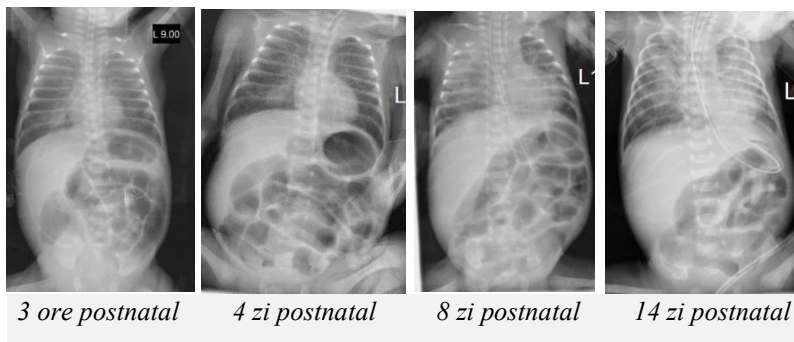


Figura 3. *Radiografia de ansamblu a cutiei toracice și cavității abdominale ortostatic, profil anteroposterior*

Avînd în vedere lipsa scaunului meconial postnatal, cu eliminări scunde rectale dense, sub formă de fecaloame albicioase, cu lipsa aerației colonului la radiografiile de ansamblu a cavității abdominale, în prezența anselor dilatate s-a recurs la radiografia cavității abdominale cu contrastarea

retrogradă a colonului, care a apreciat ansele intestinului subțire evident dilatate, aerate neuniform cu multiple nivele hidroaerice, intestinul gros s-a contrastat până la colonul transvers, fiind spazmat, cu lumenul îngustat, de tip microcolon pe tot parcursul (Fig.4).



Figura 4. Radiografia de ansamblu a cutiei toracice și cavității abdominale ortostatic, profil anteroposterior cu contrastarea colonului retrograd – a 22 zi postnatal

S-a stabilit diagnosticul de ocluzie intestinală mecanică completă, cu sporirea markerilor inflamatori sistemici și endotoxicozei, cu lipsa efectului terapeutic la tratamentul conservator de reluare a pasajului intestinal, în legătură cu ce în mod urgent, după indicații vitale s-a efectuat intervenția chirurgicală, prin laparotomie transrectală pe dreapta. La deschiderea cavității abdominale s-a apreciat peritoneul îngroșat, edemat și hiperemiat, cu eliminare de lichid seros opalescent, cantitate moderată, colectat la examenul bacteriologic, care a prezentat ulterior creștere bacteriană - *Pseudomonas aeruginosa* - 10^6 , *Enterobacter aerogenes* - 10^5 . Ansele intestinului subțire dilatate excesiv, cu pereții subțiri, hiperemiați, conținut lichid neînsemnat, cu peristaltică slabă (Fig.5). Mezoul era cu staza vasculară și limfatică pronunțată, cu mărirea ganglionilor limfatici mezenteriali (Fig 6).



Figura 5.
*Aspect intraoperator.
Jejunul dilatat.*



Figura 6.
*Aspect intraoperator.
Mezoul.*



Figura 7.
*Aspect intraoperator.
Ilionul și colonul.*

Ilionul terminal și colonul pe tot parcursul colabate, cu conținut dens, vâcos, culoare suriu-verzuie, fără elemente biliase ce indică la geneza invaginatului intrauterin, cu dereglare de pasaj de durată (Fig.7). La nivelul mediu de intestin subțire s-a apreciat un invaginat jejuno-ilial pe o lungime de 4,0 cm, cu invaginarea a 10,0 cm de intestin subțire, cu obstruarea completă a lumenului intestinal, fără modificări necrotice (Fig.8).



Figura 8. *Aspect intraoperator. Invaginatul jejuno-ilial.*

S-a efectuat rezecția segmentară de intestin subțire pe o lungime de 12,0 cm, cu lavajul intestinului subțire și colon distal de zona de obstrucție (Fig. 9), cu refacerea continuității tractului intestinal prin enteroenteroanastomoză terminoterminală cu suturi întrerupte, în două planuri anatomice cu fir rezorbabil nr.5 (Fig.10).



Figura 9. Aspect intraoperator. Lavajul intestinal cu aspectul conținutului.



Figura 10. Aspect intraoperator. Enteroenteroanastomoza.

Examenul histopatologic al segmentului de intestin subțire distal de invaginat a apreciat structură anatomică corespunzătoare vârstei, cu edem focal a submucoasei, structurile nervoase ganglioneuronale cu unici neuroni și componenta celulară glială, seroasa fiind intactă. Segmentul intestinal care a prezentat invaginatul, avea dereglări circulatorii, cu semne histologice de peritonită vistcerală necrotico-ischemica, inflamatorie exudativ - leucocitară segmentară și dop meconial, cu obliterate de lumen. Rețeaua nervoasă era cu ganglioni neuronali prezentați de componenta celulară glială,

Evoluția postoperatorie a fost marcată de o stare generală extrem de gravă, asociată cu acidoză metabolică severă, refractară la corecția medicamentoasă, cu progresarea septicemiei și evoluția leucopeniei, urmate de dereglări circulatorii sistemice cu ileus paralytic, care au condus la decesul copilului la a 4 zi postoperator. Concluzia morfopatologică a fost de infecție bacteriană a nou-născutului cu evoluție latentă cauzată de Klebsiella pneumonia polidrogrezistentă, pneumonie polisegmentară exudativ leucocitară confluentă, necrotico-abscedantă, sindrom toxico-distrofic poliorganice, imunodeficiență secundară, cu atrofia dobândită a timusului. Decesul a survenit din cauza septicemiei generalizate, ce nu a răspuns la terapia antibacteriană.

Invaginația intestinală congenitală este o afecțiune gravă, foarte rară a perioadei neonatale și evoluează cu o simptomatologie comună cu enterocolita ulceronecrotică. Diagnosticul este dificil și tardiv, fiind stabilit doar intraoperator, astfel sporind morbiditatea și letalitatea. Problema diagnosticului pre și postnatal, precum și tratamentul rămâne actuală și puțin

studiată până în prezent. Diagnosticul tardiv, prematuritatea, anamneza obstetricală complicată, obstrucția intestinală mecanică de durată, au sporit riscul infecției, cu impact vital major.

Discuții.

În patogenia ocluziei intestinale, elementul critic îl reprezintă compromiterea progresivă a perfuziei enterale. Distensia intestinală continuă, edemul parietal, creșterea presiunii intraluminală și alterarea microcirculației mezenterice conduc la ischemie intestinală, translocare bacteriană și, în stadiile avansate, la necroză. La copil, aceste transformări survin într-un interval de timp mult mai scurt comparativ cu adultul, din cauza particularităților anatomice și fiziologice, rezervele funcționale limitate și răspunsul inflamator accentuat, fapt ce explică evoluția rapidă către forme severe. În acest context, identificarea precoce a markerilor de progresie devine esențială pentru diferențierea situațiilor care necesită intervenție chirurgicală de urgență de cele susceptibile de tratament conservator.

Datele analizate susțin faptul că markerii clinici obiectiv, rămân primul nivel de apreciere a severității. Durerea abdominală severă, manifestată prin grimasă dureroasă facială, poziție antalgică și rigiditate musculară, sugerează suferință viscerală importantă. Distensia abdominală progresivă, refractară la decompresie prin sondă nazogastrică și clister evacuator, reflectă acumularea continuă de conținut intraluminal și compromiterea drenajului venos și limfatic.

Vărsăturile bilioase persistente, asociate cu rezid gastric stazat în cantitate progresivă, indică un obstacol mecanic semnificativ. Apariția semnelor de iritație peritoneală, precum hiperemia, edemul peretelui abdominal anterior și accentuarea desenului vascular, sugerează extensia procesului ischemic. Vizualizarea unei anse intestinale dilatate pe peretele abdominal anterior, cu unde peristaltice vizibile, indică mecanism de obstrucție mecanică activă. Absența tranzitului intestinal, însoțită de agravarea simptomelor generale, și semnele de instabilitate sistemică (tahicardie, hipotensiune, alterarea perfuziei periferice) sunt corelate cu un risc crescut de ischemie și necroză intestinală.

Totuși, variabilitatea expresiei clinice la copil, în special la nou-născut și sugar, limitează sensibilitatea exclusivă a evaluării clinice și justifică necesitatea integrării markerilor biologici.

Leucocitoza marcată, în special însoțită de neutrofilie, reprezintă un indicator clasic al răspunsului inflamator sistemic. Raportul

neutrofile/limfocite (RNL) este un marker derivat din hemoleucogramă, ușor accesibil, dar cu relevanță predictivă semnificativă. Studiile recente au demonstrat că un RNL > 6,8 constituie un predictor independent al ischemiei intestinale la pacienții cu ocluzie intestinală aderențială. Creșterea RNL reflectă activarea inflamatorie sistemică precoce, caracterizată prin neutrofilie și limfopenie, modificări care pot precede apariția semnelor clinice evidente [8].

Proteina C reactivă (CRP) este un marker de fază acută al inflamației, cu valori crescute în condiții de stres tisular sever și translocatie bacteriană. Studiile pediatrice retrospective au arătat că CRP este unul dintre predictorii semnificativi ai necesității managementului chirurgical la copiii cu ocluzie intestinală [5]. Modelele predictive au integrat CRP cu alți parametri biologici, precum leucocitele, creatinkinaza, troponina I, mioglobina și fibrinogenul, pentru anticiparea necrozei intestinale și fundamentarea indicației chirurgicale [3]. Meta-analizele efectuate pe loturi extinse au demonstrat rolul predictiv al CRP în aprecierea severității afectării intestinale și în stabilirea momentului optim al intervenției chirurgicale. Într-un studiu amplu, un nivel al CRP de aproximativ 43 mg/L a fost asociat cu o sensibilitate de 93,9% și o specificitate de 96,1% pentru prezența necrozei intestinale [8].

Procalcitonina (PCT) ocupă un loc distinct, fiind asociată atât cu ischemia intestinală, cât și cu sepsisul, răspunzând nu doar la infecție, ci și la necroza tisulară. Studiile multicentrice au demonstrat că valori ale PCT > 0,13 ng/mL la pacienții cu ocluzie intestinală sunt asociate cu o probabilitate crescută de intervenție chirurgicală. Utilizarea PCT ca marker complementar poate contribui la o stratificare mai precisă a riscului, în special în cazurile cu prezentare clinică ambiguă [6,9].

Markerii de hipoperfuzie tisulară, în special lactatul seric, oferă informații esențiale privind metabolismul anaerob și severitatea ischemiei. Creșterea sa persistentă sugerează ischemie intestinală și metabolism anaerob. Asocierea dintre nivelul lactatului și ischemia intestinală a fost evaluată în multiple studii, incluzând peste 500 de pacienți. Meta-analizele recente au identificat un prag combinat al lactatului de aproximativ 2,98 mmol/L, cu sensibilitate și specificitate de aproximativ 76%, iar nivelurile crescute au fost corelate cu o mortalitate de peste 80%. Deși datele pediatrice sunt mai limitate comparativ cu cele la adult, principiile fiziopatologice rămân valabile, iar creșterea lactatului trebuie interpretată în context clinic și evolutiv [7].

D-dimerii și produsele de degradare a fibrinei pot reflecta activarea coagulării asociată ischemiei intestinale. Proteina intestinală de legare a acizilor grași (I-FABP) este un biomarker specific al leziunii enterocitelor, considerat promițător pentru diagnosticul ischemiei intestinale precoce. Corelarea vârstei pacientului cu numărul de leucocite, creatinkinaza, troponina I, mioglobina și fibrinogenul poate contribui la prognozarea necrozei intestinale și la aprecierea necesității rezecției intestinale, acești parametri reflectând suferința musculară, necroza tisulară și inflamația sistemică [9,10,11].

Nu există un marker unic care să poată decide în mod absolut indicația chirurgicală. Valoarea maximă este obținută prin corelarea multidimensională a markerilor clinici, biologici și imagistici. Sensibilitatea și specificitatea acestora variază în funcție de vârsta pacientului, etiologia ocluziei (invaginație, malrotație, hernie strangulată, boală aderențială) și intervalul de timp de la debutul simptomelor. Pragurile valorice raportate diferă între studii, iar dovezile disponibile la nou-născuți sunt limitate de particularitățile fiziologice, restricțiile de recoltare și considerentele etice. Utilizarea imagisticii avansate, în special a tomografiei computerizate, este limitată la sugari și nou-născuți din cauza riscurilor asociate.

Prin urmare, evaluarea pacientului pediatric cu ocluzie intestinală trebuie să fie multimodală și dinamică. Monitorizarea evolutivă a markerilor biologici, în special CRP, PCT și lactat, oferă informații esențiale asupra progresiei ischemice. Dezvoltarea de algoritmi locali și scoruri predictive adaptate populației pediatrice ar putea îmbunătăți decizia chirurgicală. Colaborarea interdisciplinară între chirurghi, neonatologi, radiologi și specialiști de laborator este esențială pentru definirea pragurilor operaționale și a momentelor optime de intervenție. Sunt necesare studii prospective multicentrice, în special la nou-născuți, pentru validarea modelelor predictive și optimizarea managementului chirurgical.

Concluzii: Markerii predictivi reprezintă un instrument promițător pentru aprecierea riscului morbidității în ocluzia intestinală la copil. Indicația chirurgicală rămâne o decizie integrată, bazată pe semne clinice, dinamica markerilor biologici și elementele imagistice. Implementarea unor algoritmi standardizați bazându-se pe acești markeri ar putea reduce semnificativ întârzierea tratamentului chirurgical și morbiditatea asociată. Algoritmul actual recomandă intervenția de urgență în prezența oricărui semne de

ischemie, instabilitate sau deteriorare rapidă, indiferent de rezultatele altor explorări.

Bibliografie.

1. Alberto F., et.al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts bowel ischemia in non-strangulated adhesive small bowel occlusions: a retrospective analysis from an acute care surgical service. In: Friziero et al. BMC Surgery (2024) 24:179.
2. Bernic J., Pisarenco A., Revenco I., Litovcenco A., Bajurea A., Petrovici V., Scutaru V., Gudumac E. Comorbidități congenitale vicioase renoureterale și hidrocefalie la nou-născut. Studiu de caz și review asupra anomaliiile congenitale asociate. In: Pediatria fără frontiere. 30-31 mai 2025, Chișinău. Chișinău: Print-Caro, 2025, pp. 44-56.
3. Chinglensana L, Salam SS, Saluja P, Priyabarta Y, Sharma MB. Small bowel obstruction- clinical features, biochemical profile and treatment outcome. J Evol Med Dent Sci. 2018;7(26):2972–6.
4. Gupta N., Gupta S., Gopal R., Pathak D. Observational study to predict gut gangrene from raised serum C reactive protein levels in intestinal obstruction cases. In: Home / Archives / Vol. 12 No. 5 (2025): May 2025.
5. Huanyu H., Guobiao C., Dan B., Guanting W., Yifei W., Shijing G., Yiyang T., Qianyu L., Jiani H., Yunhong T. Diagnostic accuracy of routine hematological biomarkers for complications and prognosis in bowel obstruction: a systematic review and meta-analysis. In: World J Emerg Surg. 2025 Oct 21;20(1):80. doi: 10.1186/s13017-025-00652-0.
6. Murasaki M, Nakanishi T, Kano KI, Shigemi R, Tanizaki S, Kono K, Hayashi M, Nagai H, Maeda S, Ishida H. Point-of-care procalcitonin may predict the need for surgical treatment in patients with small bowel obstruction. Am J Emerg Med. 2020 May;38(5):979-982.
7. Otto C, et al. Prognostic Factors for Mortality in Acute Mesenteric Ischemia. Journal of Clinical Medicine. 2022;11(13):3619.
8. Ramprasad D., Suresh K., Sunil S., Vinod K., Rajesh C. A prospective study of serum C-reactive protein and D-lactate levels for early prediction of strangulation in intestinal obstruction. In: Home / Archives / Vol. 6 No. 7 (2019): July 2019.
9. Tao M, Zheng D, Liang X, He Q, Zhang W. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infections in patients undergoing hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. In: Ren Fail. 2022 Dec;44(1):81-93.
10. Woodford EP, Woodford HM, Hort AR, Pang TC, Lam VWT, Nahm CB. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio use in detecting bowel ischaemia in adhesional small bowel obstruction. ANZ J Surg. 2022;92(11):2915–2920. <https://doi.org/10.1111/ans.18073>. Epub 2022 Oct 5.
11. Xu W., Zhong Q., Cai Y., Zhan C., Chen S., Wang H., Lin L., Geng Y., Hou P. Prediction and management of strangulated bowel obstruction: a multi-dimensional model analysis. In: BMC Gastroenterology Article. Volume 22, article number 304, (2022)

ABORDAREA CHIRURGICALĂ ȘI IMPACTUL EI ÎN DEZVOLTAREA ARMONIOASĂ AL ASPECTULUI DENTO-MAXILAR ȘI CRANIOFACIAL LA COPII CU DESPICĂTURI LABIO-MAXILO-PALATINE

Railean Silvia^{1,2}, **Gudumac Eva**^{1,3,4}, **Forna Consuela Norina**⁵,
Poștaru Cristina^{1,2}, **Bernic Jana**^{1,3,4}, **Haidarlî Doina**^{1,4}, **Ursu Danis**^{1,2}

¹ *IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

² *Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică și pedodonție
„Ion Lupan”*

³ *Catedra de chirurgie pediatrică, ortopedie și anesteziologie
„Natalia Gheorghiu”*

⁴ *Laboratorul de infecții chirurgicale la copii*

⁵ *Departament Implantologie, Protetică Dentară, UMF „Grigore T. Popa”,
Iași, România*

*Studiul este efectuat în cadrul proiectului „ Prognostizarea tulburărilor de dezvoltare și
diminuarea gradului de dizabilitate prin intervenții timpurii morfofuncționale la copii
cu malformații congenitale craniofaciale” contractul nr. 174SE din 01 august 2025.
Nr. 2025-00 000 17628.*

Summary

Introduction. The first information on primary closure of oro-maxillofacial clefts was detected in 1921. Until now, surgical recovery protocols have been modified several times. Until now, there is no one that would ensure the harmonious development and growth of the craniofacial region and avoid laborious surgical reconstructions during adolescence.

The aim of the present study is to evaluate the morphological development of the jaws in children with unilateral and bilateral remote total clefts, by comparing the results of remote surgical treatment protocols.

Materials and methods. The growth and development of the jaw were analyzed according to the protocols existing in the Republic of Moldova. Linear measurements were performed on the study models of 10 children with unilateral and bilateral total clefts at the level of canines and molars, in the deciduous, permanent and newborn dentition.

Results. During the period of growth and development of the child, the jaw narrows in the horizontal plane. In unilateral total clefts in 44%-50%, and 10%-15%, for bilateral clefts 40%-38% and 23%-47%.

Conclusion. As the child grows, the jaw narrows at the level of the molars and canines, being more severe in children with bilateral clefts. Despite changes in treatment protocols, jaw narrowing occurs.

Introducere. În scopul de a obține un efect morfologic și funcțional armonios în dezvoltarea și creșterea copiilor cu despicături labio-maxilo-palatinală au fost propuse numeroase protocoale de tratament chirurgical (Neiva et al., 2014). Plastia primară a palatului într-o singură etapă, plastia primară a palatului în două etape (Fry, 1921, Gillies și Fry, 1921).

Plastia primară a palatului în două etape a generat și unele contradicții. Majoritatea chirurgilor consideră plastia primară a palatului moale ca prioritate, iar în scopul ameliorării vorbirii se confecționează aparat ortodontic pentru obtinerea palatului dur, până la efectuarea plastiei primare întârziate a palatului dur (Zemann et al., 2007, Zemann et al., 2011). Mult mai puțini chirurgi consideră plastia primară a palatului dur și ulterior a palatului moale este prioritară (Swennen și colab., 2002).

Jae Kwon, și colab., 2015, la evaluarea protocoalelor de tratament chirurgical în două etape au prezentat o lungime sagitală maxilară redusă, o retruzie a maxilarului, o înălțime verticală maxilară posterioară redusă [1]. Din analiza bibliografică am constatat că metodologia tratamentului chirurgical și logopedic pe parcursul a mai multor ani a fost modificată de nenumărate ori. Însă dereglările de dezvoltare a amaxilarului persistă și până în prezent [2,3,4]. În ciuda programării corecte a procedurilor anterioare de corectare a discrepanțelor scheletice și dentare, se estimează că până la 80% dintre pacienții cu despicături labio-palatine necesită încă o intervenție chirurgicală ortognatică corectivă [5,6,8].

Abordarea științifică în tratamentul chirurgical al despicăturilor oro-maxilo-faciale În Republica Moldova a fost inițiat de profesorul A:M:Guțan 1970-1980. Protocolul elaborat prevedea recuperarea primară a palatului într-o singură ședință, la perioadele de vîrstă școlară. Reabilitarea funcțională interdisciplinară se efectua sporadic cu accentul pe logopedie [7,8,10].

Estafeta a fost preluată de elevul, profesor I.Gh.Lupan 1996 – 2017, care a contribuit la ameliorarea tehnicilor de recuperare morfologică cât și

funcțională. A creat baza de reabilitare interdisciplinară și a modificat protocolul de reabilitare chirurgicală. Protocolul a parcurs două etape. La prima etapă se referea la întinerirea plastiilor primare într-o singură ședință la vârsta de 3 ani. La etapa a doua copiii cu despicături labio-maxilo-palatinale erau recuperați până la vârstele de doi ani, iar plastiile palatului se efectuau în două etape [7,9,10].

Analizând rezultatele obținute la distanță, în special la copiii adolescenți și adulți, cu malformații congenitale labio-maxilo-palatine am constatat o reducere severă în dezvoltarea și creșterea maxilarului. Mai mulți autori au constatat că 80% din copii cu despicături labio-maxilo-palatinale la vârsta de adolescență au nevoie de reconstrucții laborioase ale aspectului septonazolabial, buzei superioare, reconstrucții la nivelul scheletului maxilofacial.

Luând în considerație problemele morfologice și clinice apărute la copiii cu despicături labio-maxilo-palatinale în perioada de adolescență, am considerat să studiem factorii de risc ale problemelor care apar în perioadele de adolescență și soluții de prevenție a lor, noilor posibilități de recuperare și minimizarea reconstrucțiilor chirurgicale laborioase, gradul de invaliditate și recuperare funcțională precoce și cea socială [1,2,3].

Scopul studiului prezent este de a evalua dezvoltarea morfologică a maxilarelor la copiii cu despicături totale unilaterale și bilaterale la distanță, prin compararea rezultatelor protocoalelor de tratament chirurgical la distanță.

Materiale și metode. Pentru realizarea scopului am selectat copiii cu despicături totale unilaterale și bilaterale, de vârste care corespund dentiției de lapte, dentiției permanente și nou născuți. Tratamentul chirurgical a fost realizat conform protocolului A.M.Guțan (1980), și I. G. Lupan (2004), în secția de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică. Profesorul A.M.Guțan a fost primul în Republica Moldova care a promovat în plan științific tratamentul chirurgical ale despicăturilor totale unilaterale și bilaterale, într-o singură ședință la vârsta școlară.

Profesorul I.Gh.Lupan a prelungit activitatea sa chirurgicală conform protocolului anterior, dar le efectua în perioada de sugar și vârstă fragedă, în etape în special pentru despicăturile totale. Primele intervenții copiii primeau la 3 luni, finisarea etapelor la doi ani.

În studiul prezent am cercetat 10 copii cu despicături labio-maxilo-palatinale unilaterale și bilaterale în perioadele de dezvoltare și creștere. Din

ei patru copii cu despicături totale bilaterale, 6 cu despicături totale unilaterale. Desfășurarea studiului s-a petrecut pe modelele de studiu a pacienților cu despicături totale unilaterale și bilaterale în perioadele de nou-născuți, dentiția primară, dentiția mixtă și dentiția permanentă.

Măsurările au fost efectuate pe modelele de studiu a copiilor cu despicături labio-maxilo-palatinal unilaterale și bilaterale în plan orizontal. Măsurările la nou-născuți au inclus distanțele posterioare la nivelul proiecției dinților 15, 25, a apofizelor alveolare iar anterior la nivelul proiecției caninilor 13, 23. Măsurările în dentiția de lapte și cea permanentă s-a efectuat la nivelul dinților 55, 53, 65, 63, iar în dentiția permanentă la nivelul 16, 26, 13, 23. Rezultatele au fost comparate cu cele obținute la copiii fără despicături (figura 1, figura 2).

Rezultate. Rezultatele obținute au arătat restricții în creșterea maxilarelor în plan orizontal la vârstele de dentiție primară și permanentă. Pentru copiii cu despicături totale unilaterale la nou născut, liniile la nivelul posterior și anterior au fost $4.0\text{cm} \pm 0.1$, $3.0\text{cm} \pm 0.1$, în dentiția de lapte $4.5\text{cm} \pm 0.1$, $2.5\text{cm} \pm 0.1$, în dentiția permanentă $5.0\text{cm} \pm 0.1$, $3.0\text{cm} \pm 0.1$. La copiii cu despicături totale bilaterale liniile orizontale la nivelul posterior și anterior la nou născut au fost 6.0cm , 4.0cm ; în dentiția de lapte $4.0\text{cm} \pm 0.1$, $2.5\text{cm} \pm 0.1$; dentiția permanentă $4.0\text{cm} \pm 0.1$, $2.0\text{cm} \pm 0.1$. Comparînd rezultatele obținute cu modelele identice după vîrstă dar fără despicături, am constatat că în dentiția primară liniile posterioare și anterioare au fost $8.0\text{cm} \pm 0.1$ și respectiv $5.0\text{cm} \pm 0.1$, iar în dentiția permanentă $5.5\text{cm} \pm 0.1$, $3.5\text{cm} \pm 0.1$ (figura 2,3,4). Deficiența de creștere a maxilarelor în plan orizontal în comparație cu cele fără despicături au fost calculate în plan procentual. Astfel, diferența de dezvoltare a maxilarului în dentiția primară la copiii cu despicături unilaterale totale pe partea posterioară este de 20%, pe partea anterioară 30%. În dentiția permanentă pe partea posterioară diferența este de 10%, pe partea anterioară 25%.

În despicăturile bilaterale la nou-născut posterior 6cm , anterior 4.0cm . În dentiția primară linia posterioară și anterioară a avut o lungime de 5.0cm , și respectiv 2.5cm . Dentiția permanentă posterior 4.0cm , anterior 2.0cm . În plan procentual diferențele de creștere și dezvoltare a maxilarului pentru copiii cu despicături bilaterale totale în dentiția de lapte la nivelul posterior a fost constatată 20%, anterior de 30%. În dentiția permanentă diferențele pe linia orizontală posterioară la nivel posterior a fost 28%, pe linia anterioară 50% (Tabel 1).

Tabel 1. Mărimile maxilarelor în plan orizontal efectuate pe modelele copiilor cu despicături totale unilaterale și bilaterale.

Despicături unilaterale			Despicături bilaterale		Control	
	posterior	anterior	posterior	anterior	posterior	anterior
Dentiția de lapte	4.5 cm (20%)	2.5 cm (30%)	4.0cm (20%)	2.5cm (30%)	5.0cm	3.5cm
Dentiția permanentă	5.0cm (10%)	3.0cm (25%)	4.0cm (28%)	2.0cm (50%)	5.5cm	4.0cm
Nou-născut	4.0cm	3.0cm	6.0cm	0.0cm	0	

Discuții. Despicăturile labio-maxilo-palatine sunt malformații craniofaciale care au impact sever în dezvoltarea și creșterea armonioasă a regiunii capului și gâtului la copii. Aspectul feței generează probleme sociale la momentul în care copii începe colabolaborarea cu copiii din colectivele de la grădinițe, școli, serviciu. Tulburările care în primul rând se referă la nivelul morfologic adică aspectul cosmetic al feței, asimetriile faciale, deformațiile feței cauzate de cicatricii, anomalii de poziții dentare, de relațiile intermaxilare - generează defecte funcționale importante care se reflectă la condițiile sociale și în primul rând adaptarea socială. Problemele se referă la cele de vorbire, de respirație, de deglutiție. Reabilitarea morfologică include tratamentul chirurgical realizat prin plastiile primare pe cale chirurgicală. Istoria evoluției tratamnetului chirurgical vine din vremuri îndepărtate. Primele comunicări despre plastiile primare chirurgicale ale despicăturilor labio-maxilo-palatine au fost aplicate pe scară largă de Gillies și Fry, 1921. Schweckendiek și Doz 1939 au propus și utilizat metoda de plasticie primară a palatului în două etape, dar din partea logopezilor au fost înaintate pretenzii din care cauză protocoalele de tratament și-au pierdut cea mai mare parte din atractivitate. Pînă în prezent au fost propuse mai multe modificări ale acestor tehnici chirurgicale. Chiar dacă au fost propuse numeroase modificări în tehnicile chirurgicale, pînă în prezent nu există un protocol unic de tratament chirurgical și reabilitare funcțională, care ar asigura dezvoltarea armonioasă a copilului în regiunea dentoalveolară, dentomaxilară și craniofacială, satisface cerințele cosmetologice, logopedice, sociale.

În Republica Moldova, tratamentul despicăturilor labio-maxilo-palatinală a fost inițiat de profesorul A. M. Guțan (1980), care a creat modificări noi în tehnica chirurgicală de tratament, a creat clasificarea despicăturilor labio-maxilo-palatinală și a combinat cu succes practica cu știința în acest domeniu. Cercetările au fost continuate de elevul I. Gh. Lupan (2000), care a propus aplicarea noilor tehnici chirurgicale la perioadele de vîrstă sugari și vîrstă fragedă, realizînd tratamentul chirurgical al palatului în două etape.

În cercetarea prezentată am examinat copiii în perioada de adolescență și adult cu despicături totale labio-maxilo-palatine, tratați după protocoalele sus descrise. În examenul pacienților a fost studiat dezvoltarea maxilarului în plan orizontal la perioada de nou-născut, dentiția de lapte, dentiția permanentă. Rezultatele obținute au fost comparate cu cele ale copiilor fără despicături.

În rezultatul studiului am constatat, că odată cu vîrsta atît la copiii cu despicături labio-maxilo-palatinală unilaterale cît și bilaterale se manifestă îngustarea maxilarului în plan orizontal în comparație cu cei fără despicături. Tot odată de menționat că odată cu vîrsta în condițiile de despicături totale bilaterale îngustarea maxilarului în plan orizontal, sunt mult mai grave în comparație cu cele unilaterale și cele fără despicături. Dacă în dentiția de lapte la copiii cu despicături unilaterale îngustarea la nivelul posterior a fost constatată la 38%-40% în comparație cu cei fără despicături, atunci în segmentul anterior diferențele de creștere au fost constatate în 10%-15%. Măsurările efectuate pe modelele adolescenților cu despicături bilaterale diferențele obținute de creștere pe linia posterioară orizontală a fost de 23%, pe linia anterioară 47% în comparație cu copiii fără despicături (Figura 4, a,b,c,d).

Figura 2. Rezultatele la distanță (Imagine fotografică:(a. extraorală, b. intraorală)





Figura 2. Modelele de studiu ale pacienților cu despicături totale unilaterale. (a,b nou-născut, c,d dentiția de lapte, e,f dentiția permanentă)

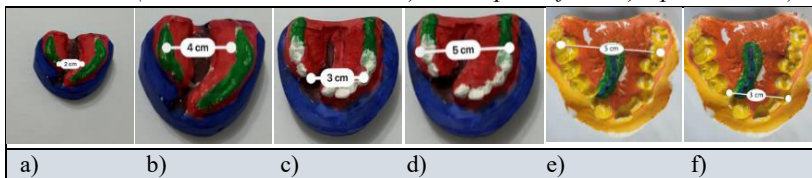


Figura 3. Modelele de studiu ale pacienților cu despicături totale bilaterale. (a,b nou-născut, c,d dentiția de lapte, e,f dentiția permanentă)

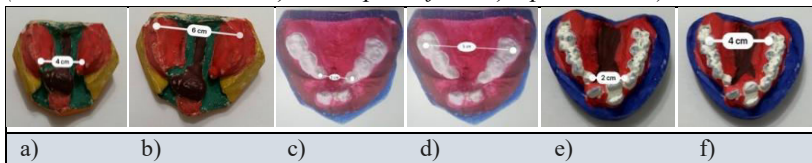
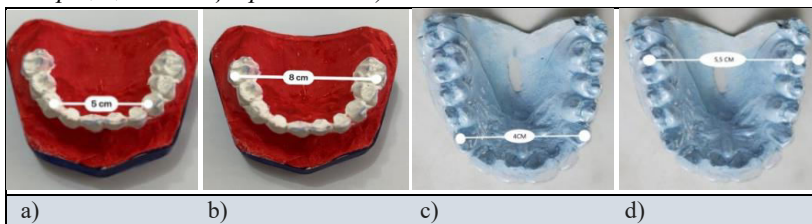


Figura 4. Modelele de studiu ale pacienților fără despicături (a,b – dentiția de lapte, c,d – dentiția permanentă).



În acest studiu nu au fost efectuate măsurări în plan sagital, dar în rezultatul examenului clinic a copiilor am constatat diferențe în dezvoltarea maxilarului și în plan sagital. De asemenea, toți pacienții cu despicături totale unilaterale și bilaterale care au fost examinați clinic au prezentat tulburări de

poziție dentară, de relații intermaxilare, tulburări de creștere ale maxilarului în plan sagital, dereglări ocluzale etc.

Necătând la abordarea interdisciplinară prin colaborarea strânsă cu medicii logopezi, ortopezi craniofaciali, stomatologi în perioada de adolescență 80% de copii cu despicături totale necesită reconstrucții nazolabiale, ortognatice ect., care sunt efectuate în scopul de a restabili armonia scheletică, de a înlătura apneea obstructivă în somn, de a elimina fistulele oronazale reziduale și de a realiza o ocluzie dentară funcțională [3,4,8].

Încă în anul 1987, Grancic Gh. A, a demonstrat științific și a publicat despre tulburările de creștere a maxilarelor la copiii cu despicături labio-maxilo-palatinale. Activitățile întreprinse atât în plan morfologic cât și în plan funcțional au ameliorat dezvoltarea segmentului dentoalveolar, dentomaxilar, craniofacial dar rezultatele obținute în studiului prezent, cât și cele din datele bibliografice de ultima perioadă constatăm diferențe severe în dezvoltarea maxilarelor care generează probleme sociale, confortul pacientului etc.

Deci, putem face concluzia că defetele de dezvoltare și creștere ale maxilarelor, la pacienții cu despicături labio-maxilo-palatinale, prezintă temă de discuții și până în zilele noastre. Abordarea a noi particularități de tratament interdisciplinar sunt necesare. În examinările noastre preliminare am constatat mari diferențe în dezvoltarea aspectului dentoalveolar, dentomaxilar și craniofacial la nivelul neurofiziologic și neuromuscular. Studiul în acest domeniu deschide noi abordări interdisciplinare în dezvoltarea maxilarelor la copii cu despicături labio-maxilo-palatinale. În acest context am constatat tulburări neurofiziologice în aparatul dento-alveolar, dento-maxilar și cranio-facial, care urmează de a fi descris în următoarele etape de cercetare în cadrul proiectului „Prognostizarea tulburărilor de dezvoltare și diminuarea gradului de dizabilitate prin intervenții timpurii morfofuncționale la copii cu malformații congenitale craniofaciale” contractul nr. 174SE din 01 august 2025. Nr. 2025-00 000 17628.

Concluzie. Rezultatele obținute, au indicat că lățimea și poziția maxilară sunt perturbate atât de platiile primare ale palatului într-o singură etapă, cât și de cele realizate în două etape. Dezvoltarea armonioasă a complexului dento-alveolar, dento-maxilar, cranio-facial necesită noi abordări în reabilitarea interdisciplinară morfofuncțională a copilului cu despicături

labio-maxilo-palatinale. Studiile provizorii în acest domeniu au constatat tulburări neurofiziologice care la moment sunt în curs de studiu.

Bibliografie:

1. Xue Xu a, Hyuk-Jae Kwon b, Bing Shi a, Qian Zheng a, Heng Yin a, Chenghao Li a. Influence of different palate repair protocols on facial growth in unilateral complete cleft lip and palate. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. Volume 43, Issue 1, January 2015, pages 43-47.
2. I F P M Kappen, G K P Bittermann, R M Schouten, D Bittermann, E Etty, R Koole, M Kon, A B Mink van der Molen, C C Breugem. Long-term mid-facial growth of patients with a unilateral complete cleft of lip, alveolus and palate treated by two-stage palatoplasty: cephalometric analysis *Clin Oral Investig.* . 2017 Jun;21(5):1801-1810.
3. Bichara LM, Araújo RC, Flores-Mir C, Normando D. Impact of primary palatoplasty on the maxillomandibular sagittal relationship in patients with unilateral cleft lip and palate: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Jan;44(1):50-6.
4. Roberta Costa e Silva, DDS, Felicia Miranda, DD2S, MSc, PhD. Facial Growth in Patients With Bilateral Cleft Lip and Palate After two-Stage Palatoplasty Using Vomer Flap <https://doi.org/10.1007/s00056-025-00900-0>. First published online September 16, 2025.
5. Kalaaji A, Lilja J, Friede H, et al. Bone grafting in the mixed and permanent dentition in cleft lip and palate patients: long-term results and the role of the surgeon's experience. *J Craniomaxillofac Surg* 1996;24(1):29–35.
6. Taib BG, Taib AG, Swift AC, et al. Cleft lip and palate: diagnosis and management. *Br J Hosp Med (Lond)* 2015;76(10):584–5.
7. Lupan Ion. Recuperarea medicală a copiilor cu malformații congenitale ale feței. Teza de doctor habilitat în științe medicale Chișinău 2004.
8. Гранчук Г. Н. Зубочелюстные аномалии у взрослых при врожденном несращении в челюстно-лицевой области, их диагностика и ортопедическое лечение. Автореф. дисс. канд. мед. наук, Москва, 1987.
9. Гуцан А. Е. Врожденные расщелины верхней губы и нёба. Кишинев, 1980.
10. Гуцан А Э. Актуальные аспекты проблемы врожденных расщелин губы и нёба: Дисс. д-ра. мед. наук, Кишинёв, 1980.

**ANOMALIE CONGENITALĂ RARĂ A AMBELOR URETERE
ASOCIATĂ CU DESPICATURA PALATINĂ
(PREZENTARE DE CAZ CLINIC)**

**Bernic Jana^{1,2}, Roller Victor^{1,2}, Ceban Emil³, Dumbrăveanu Ion³,
Galescu Andrei³, Revenco Adrian², Ciuntu Angela^{2,6}, Sagaidac Irina⁴,
Țarcă Elena⁵, Mîndru Elena^{2,6}, Poștaru Cristina⁷, Sandrosean
Argentina^{1,2}, Railean Silvia⁷, Costiuc Ecaterina⁸, Gudumac Eva^{1,2}**

*¹ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Laboratorul Infecții chirurgicale la copii, Catedra de chirurgie, ortopedie și
anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”,*

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

*³ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală*

*⁴ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Disciplina de obstetrică, ginecologie și reproducere umană*

*⁵ IP Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Departamentul
Chirurgie 2, Disciplina de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Spitalul
Clinic de urgență pentru copii „Sf. Maria”,
Iași, România*

*⁶ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Departamentul Pediatrie*

*⁷ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Catedra de Chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică și pedodonție
„Ion Lupan”*

⁸ IMSP Spitalul Raional Călărași

*Studiul este efectuat în cadrul proiectului „ Prognostizarea tulburărilor de dezvoltare
și diminuarea gradului de dizabilitate prin intervenții timpurii morfofuncționale la
copii cu malformații congenitale craniofaciale” contractul nr. 174SE din 01 august
2025. Nr. 2025-00 000 17628.*

Conducător Gudumac Eva, acad., prof. univ.

ABSTRACT

This paper discusses two aspects of renal malformation pathology. This is an old condition, diagnosed only when the child was 11 years old. The correct diagnosis, based on dynamic monitoring of the patient, clinically,

biologically, and through imaging, allowed for a favorable resolution of the case.

Keywords: *CAKUT, congenital malformation, ectopic ureter, children, Swyer syndrome.*

Introduction. This reno-urinary malformation is relatively rare in children. It can be congenital and very rarely acquired, occurring less frequently in males than in females. Correct and early diagnosis would make it possible to avoid a series of complications, mainly inflammatory ones. This paper presents the case of a patient with a congenital reno-urinary anomaly—bilateral ectopic ureters in the urethra—that developed acute inflammation at the age of 10. Simple bilateral ectopic ureters with hypoplastic bladder are rare and difficult to treat. Urinary diversion through the ileum is usually performed due to the small capacity of the bladder [1]. Abnormal opening of the ureter in a location other than the trigone, more medial and caudal in the trigone to the bladder neck, more externally and more cranially, resulting in an asymmetrical trigone or megatrígone, or extravesical, in boys – in the posterior urethra at the verumontanum, in the ejaculatory ducts, seminal vesicles, or vas deferens. In girls, the ureter may open into the urethra, uterus, vagina, or vestibule. Rarely, openings of the ureter into the rectum have been reported in both sexes. Frequently, in the ectopic ureter, it is difficult to assess the location of its opening, causing urinary incontinence, urinary tract infection, or, rarely, urinary obstruction [1].

Aim of study. Highlighting the clinical and paraclinical features in a female child with both ureters ectopic extravesical in association with concomitant anomalies.

Material and methods. Case study of a 10-year-old female child with congenital reno-urinary anomaly: bilateral solitary kidneys with bilateral ureteral ectopia at the urethra in association with Swyer syndrome in the context of cleft palate, based on an analysis of the specialized literature.

Results. The 10-year-old patient was admitted with urinary incontinence that had three characteristics: it was congenital (difficult to assess, especially in infants, as the child's parents had not noticed it for 10 years), permanent (day and night), and incomplete (drop by drop). The second sign is a urinary tract infection manifested by local irritation, vulvovaginitis, perineal dermatitis, and pollakiuria, accompanied by pale skin and abdominal pain.

Physical examination: the child is in serious but stable condition, with peculiarities in the oral cavity examination on the hard palate, a defect of 0.3x10cm is determined. Hemodynamically stable.

Examination of the genitals revealed urine droplets in the urethra and on the right and left side walls. Evidence of extravesical ectopia of both ureters.

The paraclinical examination included an ultrasound of the urinary system, which indicated hypoplasia of the right kidney and normal morphological structure of the left kidney on ultrasound. The child was hospitalized for a thorough urological examination at PHI Institute of Mother and Child, Natalia Gheorghiu NSPC for Pediatric Surgery. The anamnestic data reports that the patient had previous surgery for cleft palate.

Laboratory tests indicated changes in the urine summary test - 8 leukocytes in the field of view. The complete blood count showed leukocytosis (14.40x10⁹/L), erythrocyte sedimentation rate 11mm/h. Biochemical analysis showed increased aspartate aminotransferase (33.40 U/L), serum creatinine 53.00 µmol/L, urea 6.70 mmol/L. The following tests were performed to establish the diagnosis: Renal scintigraphy, cystoscopy, ascending cystography, abdominal CT scan of the urinary system with contrast, and finally, surgery with the resection of the distal portion of the extravesical ectopic ureter in the urethra, with ureterocystoneoanastomosis) with anti-reflux protection on the right (Lich-Gregoire procedure).

Conclusions. Congenital uropathies are the leading cause of chronic kidney disease in children worldwide, highlighting the need for major research to preserve and improve renal function outcomes in children affected by such anomalies [2]. Since Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) play a causal role in 30 to 50 percent of cases of chronic kidney disease (CKD) requiring renal replacement therapy in children, it is important to identify these anomalies and initiate interventions, if necessary, to minimize kidney damage, prevent or delay the onset of end-stage renal disease, and avoid complications of sustaining renal disease [3, 4].

REZUMAT

Lucrarea de față aduce în dezbatere două aspecte deosebite din patologia malformativă renourinară. Este vorba de o afecțiune veche, diagnosticată numai la vârsta de 11 ani a copilului. Diagnosticul corect prin monitorizarea

în dinamică a pacientei, clinic, biologic, imagistic, a permis rezolvarea favorabilă a cazului.

Cuvinte-cheie: *CAKUT, malformație congenitală, ureter ectopic, copii, Swyer sindrom.*

Introducere. Afecțiunea malformativă reno-urinară dată este întâlnită relativ rar la copii. Ea poate fi congenitală și foarte rar câștigată (dobândită), într-o proporție mai mica la sexul masculin față de cel feminin. Diagnosticul corect și precoce ar permite de a evita un șir de complicații, preponderent inflamatorii. În lucrarea de față este prezentat cazul unei paciente cu anomalie congenitală renourinară – uretere ectopiate bilateral în ureteră, care a dezvoltat o inflamație acută la vârsta de 10 ani a copilului. Ureterele ectopiate bilaterale simple cu vezica hipoplazică sunt rare și dificil de tratat. Derivația urinară, prin conduct ileal se efectuează de obicei din cauza capacității mici al vezicii urinare [1]. Deschiderea anormală a ureterului în alt loc decât cornul trigonului, mai inten și mai caudal în trigon până la colul vesical, mai extern și mai cranial realizând trigonul asimetric sau megatrigon, sau extravezicală, la băieți – în uretra posterioară la verumontanum, în canalele ejacuatoare, veziculele seminale sau canalul deferent. La fete ureterul se poate deschide în uretră, în uter, vagin sau vestibul. Rar s-au înregistrat deschideri a ureterului la ambele sexe în rect. Frecvent, în ureterul ectopic este dificil de apreciat locul de deschidere a orificiului lui, producând incontinență urinară, infecție a tractului urinar sau, rar, obstrucție urinară [1].

Scopul studiului. Evidențierea particularităților clinico-paraclinice la un copil de sex feminin cu ambele uretere ectopice extravasical în asociere cu anomalii concomitente.

Material și metode. Analiza cazului unui copil de sex feminin în vârstă de 10 ani cu anomalie congenitală renourinară: rinichi solitari bilateral cu ectopie ureterală bilaterală la nivelul uretrei în asociere cu Swyer sindrom în cadrul palatoschizisului prin analiza literaturii de specialitate.

Rezultate. Pacienta, în vârstă de 10 ani, se prezintă la internare cu incontinență urinară care are trei caractere: este congenitală (greu de apreciat, în special la sugari, la ce părinții copilului nu au atras atenție timp de 10 ani), permanentă (diurnă și noctură) și incompletă (picătură cu picătură). Al doilea semn este infecția urinară manifestată prin iritații locale vulvo-vaginită, dermită perineală, polakiurie, la care s-a alăturat paloarea tegumentelor, dureri abdominale.

Examenul obiectiv: copilul prezintă stare generală gravă, stabilă, cu particularități la examenul cavității bucale pe palatul dur se determină un defect de 0,3x10cm. Hemodinamic stabil.

La examinarea organelor genitale se vizualizează picături de urină din uretră, peretele lateral pe dreapta și stânga. Date de ectopie extravezicală a ambelor uretere.

Examenul paraclinic a inclus ecografia sistemului urinar care a indicat la rinichi hipoplaziat pe dreapta, structura morfologică a rinichiului pe stângă normală din aspect ecografic. Copilul a fost spitalizat pentru examen urologic aprofundat la IMSP Institutul Mamei și Copilului, CNȘP de Chirurgie Pediatrică „acad. Natalia Gheorghiu”. Datele anamnestice relatează că pacientul a fost operat în antecedente în bază de palatoschizis.

Indicii de laborator au indicat la modificări în examenul sumar al urinei – leucocite în număr de 8 în câmpul de vedere. Hemoleucograma a prezentat o leucocitoză ($14.40 \times 10^9/L$), Viteza de sedimentare a hematiilor 11mm/h. În analiza biochimică Aspartat aminotransferaza sporită (33.40U/L), creatinina serică 53.00 $\mu\text{mol/l}$, ureea 6.70 mmol/l. Pentru stabilirea diagnosticului au fost efectuate: Scintigrafia renală, Cistoscopia, Cistografia ascendentă, CT abdominală a sistemului urinar cu contrast și în final se intervine chirurgical cu rezecția porțiunii distale a ureterului ectopiat extravesical, în uretră, cu ureterocistoneoanastomoză cu protecție antireflux pe dreapta (procedeu Lich-Gregoire).

Concluzii. Uropatiile congenitale sunt principala cauză a bolilor cronice de rinichi la copii la nivel mondial subliniind necesitatea unor cercetări principale pentru a conserva și a îmbunătăți rezultatele funcției renale la copiii afectați de astfel de anomalii [2]. Deoarece CAKUT joacă un rol cauzal în 30 până la 50 la sută din cazurile de boală cronică de rinichi (BCR) care necesită terapie de înlocuire a rinichilor la copii este important să se stabilească aceste anomalii și să se inițieze intervenții, dacă este necesar, pentru a minimiza afectarea rinichilor, a preveni sau a întârzia debutul bolii renale în stadiu terminal și pentru a evita complicațiile de susținere a bolii renale [3, 4].

Introducere. Malformațiile congenitale oro-maxilo-palatinale sunt una din cele mai frecvente anomalii 1:1000 nou născuți. În majoritatea cazurilor despicăturile oro maxilo-faciale sunt izolate. Malformațiile congenitale asocotate sau cele sindromale sau cromozomiale sunt întâlnite rar, iar datele

bibliografice sunt diferite de la 1,5% la 60%. Rezultatele depind de studiul efectuat și populația inclusă în cercetare. După datele unor autori cele mai frecvente asociații sunt despicăturile oro-maxilo-faciale cu sindromul Pierre Robin pînă la 80% cazuri. În acelaș timp mai mulți autori au constatat, că malformațiile cardiace urmate de cele ale craniului și gâtului sunt frecvent asociate cu despicăturie oro-maxilo-palatinală [5, 6, 7]. În bibliografia de specialitate nu am întâlnit asocierea despicăturilor oro-maxilo-palatinală cu malformațiile sistemului urogenital. În lucrare prezentăm un caz rar de asociere a despicăturii de palat cu o anomalie severă a sistemului urogenital depistată tardive.

Ureterul ectopic este diagnosticat atunci când orificiul lui este situat caudal față de inserția normală pe trigonul vezicii urinare. În marea majoritate a cazurilor, un ureter ectopic poate să nu fie detectat, deoarece pacientul afectat este asimptomatic, iar unicul semn clinic este incontinența de urină. Ultima complicație are trei caractere: este de geneză congenitală, (difícil de apreciat la sugari), incontinența de urină este permanentă, (diurnă și nocturnă) dar și incompletă (picătura cu picătura). Incidența afecțiunii renourinare date constituie 1:2000 și 1:4000 din populație; 80% din cazuri sunt diagnosticate în contextul unui sistem duplicat și prevalează la sexul feminin, prezentând un raport de 6:1 [25] și 7:1 după alți autori [6]. Cercetările arată că în peste optzeci și cinci la sută din cazuri ele apar în contextul unui rinichi dublu. Marea majoritate a cazurilor sunt diagnosticate în perioada copilăriei și destul de rar la vârsta adultă [7].

Când orificiul ureteral distal este situat sub sfîcterul ureteral extern, incontinența urinară persistentă sau secrețiile urinare excesive sunt principalul simptom al unui ureter ectopic la fete. Printre cele mai frecvente localizări de inserție a ureterului distal sunt uretra superioară (33%), vestibulul (33%), vaginul (25%) și, mai rar, uterul sau colul uterin (5%) [8, 9].

Incontinența urinară la copii și adolescenți este cel mai adesea de origine funcțională, în timp ce incontinența urinară organică, cum ar fi cea asociată cu ureterele ectopice, este în general mai puțin frecventă la sugari. Cu toate acestea, după corecția chirurgicală, este probabil ca aceștia din urmă să prezinte uscăciune [10].

Cu toate acestea, un ureter ectopic poate produce simptome, inclusiv incontinență urinară, infecție a tractului urinar sau, rar, obstrucție urinară [1, 11]. Traiectele urinare funcționale au o membrană musculară cu capacitate

de contracție și un mecanism antireflux format din fibre musculare ureterale și vezicale care formează o valvă antireflux. Orificiile ureterale plasate anormal în afara trigonului vezical nu pot dezvolta fibre musculare adecvate care să își îndeplinească funcția. Acest fapt determină îngustarea sau lărgirea excesivă a deschiderii ureterului; prin urmare, ectopia se poate manifesta ca obstrucție sau reflux vesicoureteral [12]. Se consideră că defecte a genelor, inclusiv RET, FGFR2 și GATA3, sunt responsabile pentru deschiderile anormale ale ureterelor atunci când există și alte anomalii renale. Simplificând problema, joncțiunea ureterovezicală evoluează prin rearanjări celulare și apoptoza canalului nefric comun mezodermal, care se conectează la sinusul urogenital. Dacă există vreo perturbare a apoptozei și migrării celulare în timpul creșterii și maturării vezicii urinare și a ureterului, ureterul este inserat ectopic în afara trigonului vezical. Acest fenomen de inserție anormală este strict legat de formarea ureterocelului din cauza dezvoltării anormale a fibrelor musculare ale conexiunii ureterovezicale [13].

Cele mai frecvente localizări ale ectopiei ureterale includ uretra, septul uretral, vestibulul vaginal la fete și uretra posterioară, vezicula seminală, tubul prostatic și canalul de ejaculare la băieți. În 80-85% din cazuri, ureterul ectopic este asociat cu un sistem colector renal duplicat [14, 15].

Subiectul prezintă interes deosebit prin faptul că o anomalie nu este una singură dar include o combinație de anomalii asociate.

Scopul studiului. Evidențierea particularităților clinico-paraclinice la copil cu ureter ectopic și cu anomalii coexistente ale tractului urinar.

Material și metode. Autorii au efectuat o trecere în revistă a datelor din literatura de specialitate, precum și o sinteză bibliografică, pentru realizarea căreia s-au utilizat bazele de date: Pub Med, MedScape, MedLine și UpToDate și ca urmare prezintă cazul clinic al unui pacient de sex feminin în vârstă de 10 ani, diagnosticat cu anomalie congenitală renourinară - ectopie ureterală bilaterală, asociată cu palatoschizis și sindromul Swyer.

Rezultate. Prezentăm un caz clinic, pacientă de sex feminin în vârstă de 10 ani cu acuze la incontinență urinară diurnă și nocturnă, pe lângă micțiile normale. La examenul ecografic al sistemului urinar a fost decelat rinichi hipoplaziat pe dreapta (fig. 1).

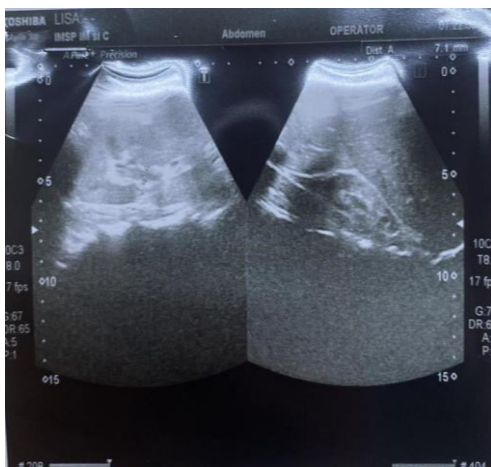


Fig. 1. Ecografia sistemului urinar. Rinichi hipoplaziat pe dreapta

În baza datelor clinice, ecografice a fost elaborat un algoritm direcțional la pacientul spitalizat în IMSP Institutul Mamei și Copilului, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „acad. Natalia Gheorghiu”, secția de urologie pediatrică fiind programat un examen urologic complex.

La examenul obiectiv pacienta prezintă stare generală stabil gravă. Hemodinamic stabilă. La examenul cavității oro-bucale pe palatul dur și moale se determină un defect de 0,3x10cm (Fig.2). La examinarea organelor genitale externe se vizualizează picături de urină din ureteră, dar cu localizare din partea laterală pe dreapta și stânga.

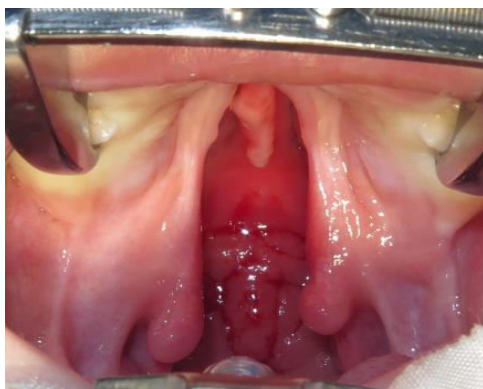


Fig. 2. Defect al palatului dur și moale

A urmat o evaluare etapizată, fiind examinată și paraclinic: laborator - în sumarul urinei s-a înregistrat leucociturie – 8 în câmpul de vedere, în hemoleucogramă - date de leucocitoză ($14.40 \times 10^9/L$), VSH 11mm/h. Biomarkerii în ser - creatinina serică-53.00 $\mu\text{mol/l}$, ureea 6.70 mmol/l. A urmat evaluarea imagistică prin scintigrafia dinamică renală (Fig. 3): astfel, funcția rinichiului pe stânga a prezentat 95,5 %, pe când al rinichiului pe dreapta - 4,5%.

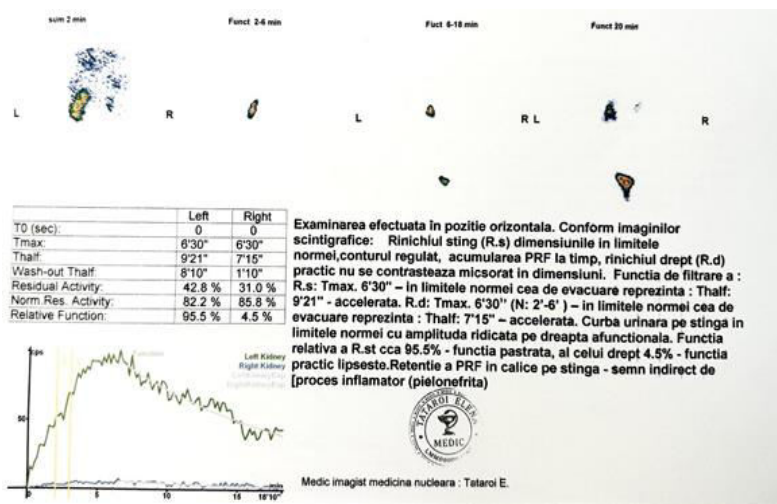


Fig. 3. Scintigrafie renală

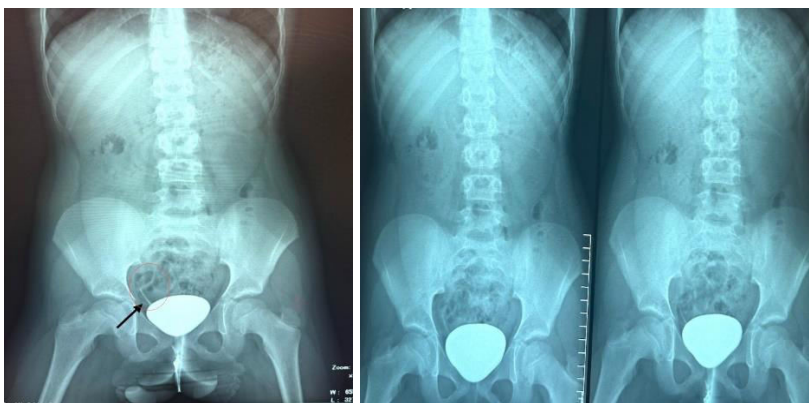
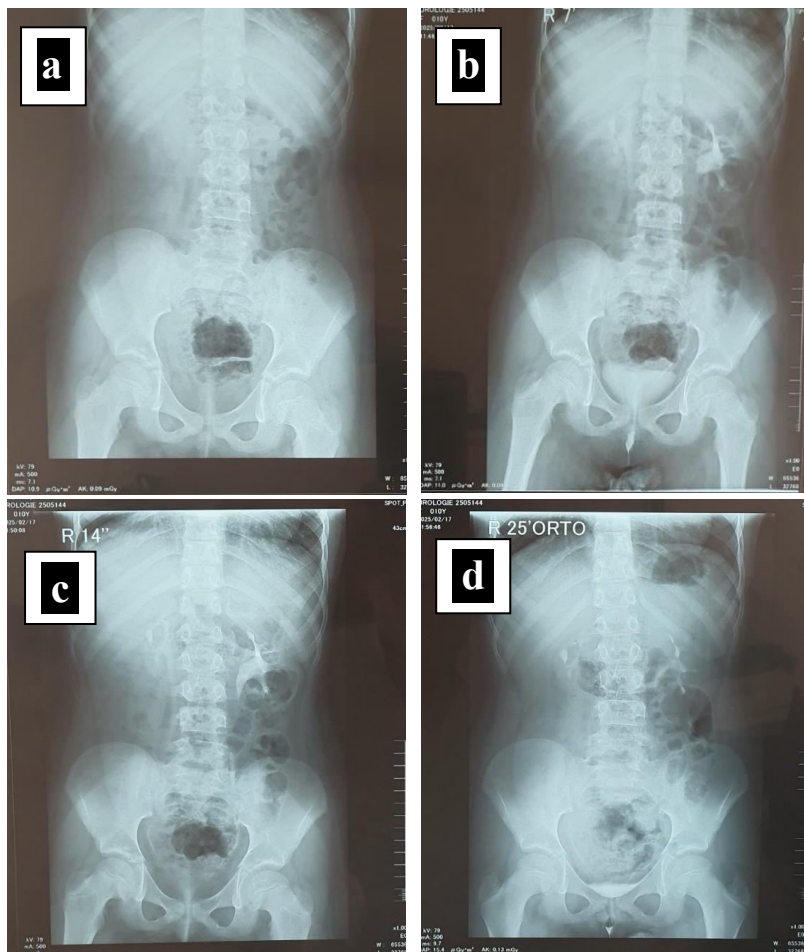


Fig.4. Cistografia ascendentă. Reflux vezico-ureteral pe dreapta, gradul I, mixt

Cistografia ascendentă a detctat reflux vezico-ureteral pe dreapta, gradul I mixt, ureter pe dreapta provine de la vezica urinară (fig. 4).

Urografia intravenoasă (Fig. 5a, 5b - 7min, 5c -14min, 5d -25min) indică la rinichi hipoplaziat pe dreapta, cu funcția lui diminuată. Ureter hipoton pe traiect. Dilatat pe traiect moderat, la intrare în vezica urinară - normal. Pe stânga la min. 25 - funcția rinichiului pe stânga păstrată. Date de pieloectazie pe stânga.



*Fig. 5a, 5b - 7min, 5c -14min, 5d -25min
Urografia intravenoasă*

Pentru concretizarea diagnosticului a fost efectuată cistoscopia (fig. 6, 7) la care s-a apreciat ectopia bilaterală a ostiunului ambelor uretere în uretră în partea ei distală.

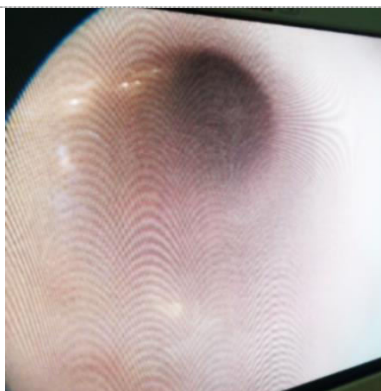


Fig. 6. Ostiumului ureteral pe dreapta se deschide la nivelul uretrei pe dreapta

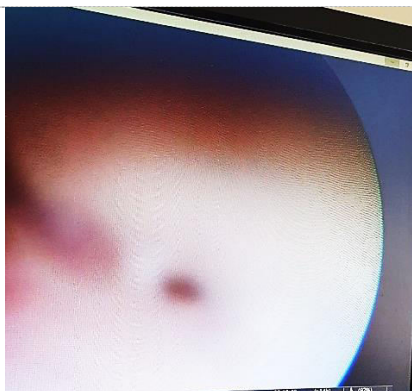


Fig. 7. Ostiumul ureteral pe stânga se deschide la nivelul uretrei pe stânga

Uretra permeabilă pentru cistoscop. În vezica urinară a fost introdusă Sol. NaCl de 0,9% – 100 ml. O parte de lichid introdus revine înapoi prin uretră. Mucoasa vezicii urinare hiperemiată, edemațiată, vasele inițiate. La



Fig.8. Pielografia ascendentă

introducerea cistoscopului în uretră s-a apreciat pe dreapta, aproximativ la 1,0 cm orificiul ectopiat al ureterului. Ultimul este biant. Prin orificiul ectopic al ureterului a fost introdus un conductor metallic radioopac, prin care a fost trecut un cateter uretral tip Nelaton nr. 6. Prin acest cateter a fost administrată substanța de contrast: ultravist 15 ml. S-a efectuat un clișeu radiologic, la care se vizualizează rinichi și ureter contrastat pe dreapta. Rinichi hipoplaziat la nivelul Th 11 (fig. 8).

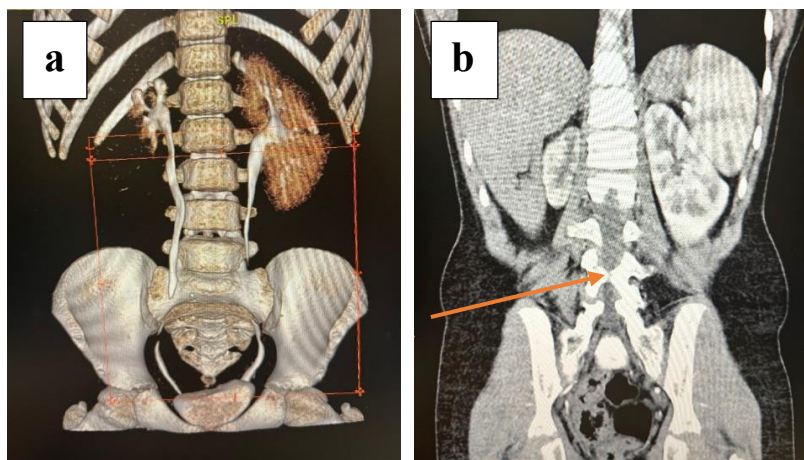


Fig. 9a, 9b. CT. Hipoplazie reno-vasculară pe dreapta.

Tomografia computerizată cu contrast al abdomenului, sistemului urinar (Fig. 9a, 9b) au pus în evidență: rinichiul drept micșorat în dimensiuni (diametrul longitudinal 5.1 cm), parenchim omogen, distincția cortico-medulară obisnuită, fără incluziuni chistice sau solide; a. renala pe dreapta hipoplaziata cu diametrul 2.0 mm, cu ramifiere prehilara; rinichiul stang - de dimensiuni obișnuite (diametrul longitudinal - 9.5 cm), parenchim omogen, distincția cortico-medulară obisnuită, fără incluziuni chistice sau solide; a. renala stânga cu diametrul 5.0 mm; În faza urografică, peste 12'dupa introducerea intravenoasa a substanței iodate, se determină contrastarea obișnuită a sistemului calice-bazinet, pe dreapta se determină dilatatrea calicelor renale, pe stânga calicele renale de dimensiuni obișnuite, bazinetul normal dimensionat bilateral, ureterul drept cu traiect obișnuit, ureterul stâng cu traiect ectopic a 1/3 distale, cu deschidere la nivelul uretrei (Fig. 10 a, 10 b); absența vizualizării uterului.

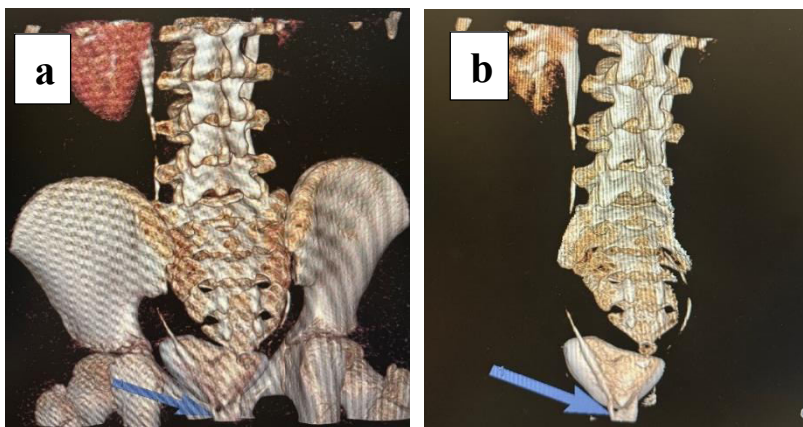


Fig. 10 a, 10 b. Ureterul pe stânga cu traiect ectopic a 1/3 distale, cu deschidere la nivelul uretrei

La nivelul canalului inghinal bilateral se determină formațiuni simetrice tisulare (gonadele?) (Fig. 11 a, 11 b) cu diametrul maximal până la 1,4 cm, denistatea nativă + 52UH.

Glandele suprarenale – de configurație și dimensiuni obișnuite. Limfadenopatie regională supracentimetrică nu se determină.

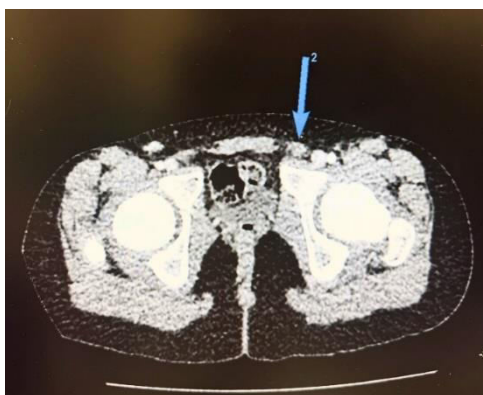


Fig. 11 a, 11 b. Formațiuni simetrice tisulare. La nivelul canalului inghinal bilateral (gonadele?)

Date imagistice CT sugestive pentru hipoplazie reno-vasculară pe dreapta. Prezența anomaliilor congenitale multiple – absența vizualizării uterului, ectopia ureterului stâng, prezența formațiunilor tisulare în canalul inghinal bilateral - posibil în cadrul Swyer syndrom.

Conform datelor anamnestice, examenului obiectiv, bioumoral de laborator și celor imagistice etapizate se stabilește diagnosticul clinic de ectopie a ambelor uretere. Hipoplazia reno-vasculară pe dreapta. Sindromul Swyer.

După o pregătire preoperatorie cu asistență anestezicologică s-a intervenit chirurgical prin rezecția porțiunii distale a ureterului ectopiat cu ureterocistoneoanastomoză cu protecție antireflux pe dreapta (procedeu Lich-Gregoir).

La a 8-a zi postoperator copilul a fost externat în stare satisfăcătoare cu recomandări de a urma medicație cu uroseptice și de a reveni la control peste o lună, dar a revenit numai peste 6 luni postoperator. A urmat evaluarea stării generale, biumorale și a fost efectuată cistoscopia, la care s-a decelat că orificiul uretrei, este biant. Prin gesturi lente a fost introdus cistoscopul în uretră (ung. OneGel). Prin cateterul montat la cistoscop, în vezica urinară a fost introdus 100 ml de soluție NaCl – 0,9 %. Mucoasa vezicii urinare pal-roză, cu inițiere și stază vasculară. Trigonul Letto fără inflamații. Pe partea dreaptă – ostium ureteral neoformat nu se închide complet, dar este plasat cranial de trigonul Lietto. Se vizualizează traseul ureterului neoimplant pe dreapta. Propulsia urinei prin el este satisfăcătoare. Pe partea stângă ostiumul ureteral nu se vizualiază în regiunea trigonului Lietto. La ieșirea treptată a cistoscopului din vezica urinară, la nivelul colului vezical pe stânga s-a depistat un orificiu beant, prin care propulsează urina, fiind diagnosticată ectopia ostiumului ureteral pe stânga la nivelul colului vezical. Stare după intervenția chirurgicală neoimplantarea ureterului pe dreapta.

Copilul a fost examinat prin tomografia computerizată cu contrast care a decelat ureter ectopiat extravezical pe stânga, la nivelul uretrei. S-a intervenit chirurgical pe stânga (16 octombrie 2025). A fost efectuată o incizie a regiunii suprapubiene. Treptat a fost deschis spațiul paravezical. A fost depistat ureterul cu diametrul până la 0,5 cm, nu se contractă. Cu dificultăți tenice a



Fig.12. *Aspect intraoperator. Ureterul pe stânga scleros*

fost depistată vezica urinară, care prezenta un microcist. Ureterul scleros, a fost mobilizat pe un traiect de 3,0 cm (fig.12).

A fost suturat maximal posibil, ligaturat, excizat. Hemostază. Bontul ureterului a fost prelucrat cu sol. betadin, apoi luat pe o ancoră de reper. Pe ureter a fost aplicată o ancoră de reper pentru a preîntâmpina tosiunea lui. A urmat mobilizarea peretelui latero-anterior al vezicii urinare fiind aplicate 4 ancore de reper pe detruzorul vezicii urinare. Ureterul ulterior a fost atașat pe mucoasa prolabantă a vezicii urinare. S-a stabilit, că tunelul submucos neoformat, pe care a fost plasat ureterul este de dimensiuni minore, de aproximativ 1,5 cm. totodată, s-a procedat la aplicarea ureterocistoneoanastomozei (fig.13).

Detruzorul secționat a fost suturat deasupra ureterului fiind asigurat cu protecție antireflux. Pereții ureterului au fost fixați bilateral cu fire atraumatice de detruzorul vezicii urinare. Am stabilit, că mucoasa vezicii urinare este destul de fragilă, ușor se traumează, iar vezică urinară prezintă un volum foarte mic. După plastie ureterul nu se contractă. Local s-a montat un dren de gumă, trombină. Planurile anatomice au fost refăcute și s-a aplicat pansament aseptice. La a 3 zi postoperator pacienta a efectuat un efort fizic și ca urmare, peste 6 ore din plaga postoperatorie au urmat eliminări de urină transparentă. A fost evaluată pe fondal de tratament pe o perioadă de 25 zile postoperator. La examen prin tomografia computerizată cu contrast s-a diagnosticat extravazarea substanței de contrast în afara ureterului pe stânga și numai un sector destul de limitat comunica cu vezica urinară (fig.14, 15).



Fig.13. Aspect intraoperator. Ureterul pe stânga scleros. Ureterocistoneoanastomoză

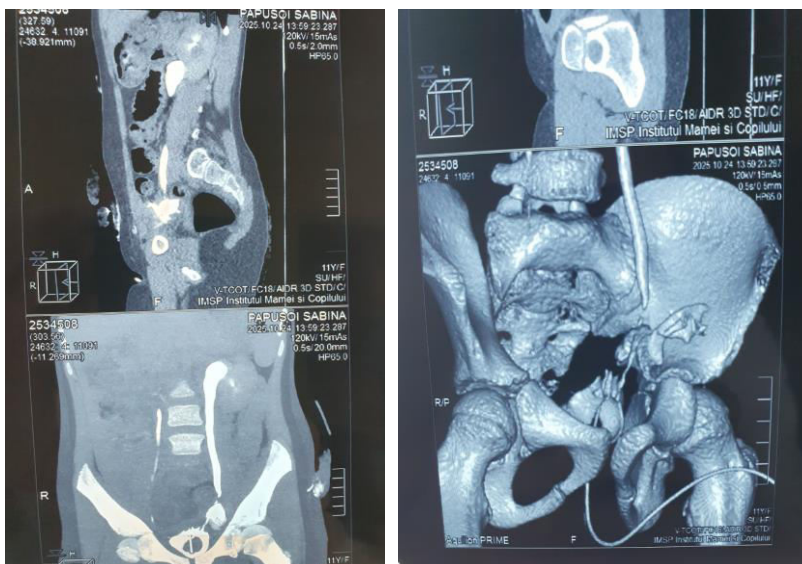


Fig.14, 15. Tomografia computerizată. Extravazarea substanței de contrast în afara ureterului pe stânga. Un sector limitat ce comunica cu vezica urinară

Copilul a fost pregătit pentru reintervenție chirurgicală (10 noiembrie 2025). Prelucrarea câmpului de operație. A fost efectuată excizia cicatricei postoperatorii a regiunii suprapubiene pe stânga cu prelungirea plăgii anterior formate. Prin consiliu, s-a decis de a reopera copilul după a 25 - a zi postoperator de la prima intervenție chirurgicală. Sub anestezie oro-traheală s-a reintervenit chirurgical pe plaga precedentă cu excizia cicatricei postoperatorii în regiunea suprapubiană pe stânga și cu prelungirea plăgii anterior formate. Treptat a fost deschis peritoneul, spațiul paravezical, a fost depistat ureterul care prezenta un diametrul până la 1,5 cm, care era tensionat. Am depistat, că segmental juxtravezical, în afara ureterocistoneoanastomozei neoformate anterior, a tunelului format, o dehiscență incompletă a ureterului pe partea laterală longitudinală, cu o lungime de 1,5 cm pe partea laterală a ureterului (fig. 16).

Prin consiliul intraoperator din cauza ureterului scurt, s-a decis de a efectua uretero-ureteroanastomoză “cap la cap” pe un stend ureteral Duble JJ long – live. Vezica urinară micșorată în dimensiuni (microcist). Cu dificultăți tenice s-a efectuat uretero-ureteroanastomoză. Ureterul tensionat în

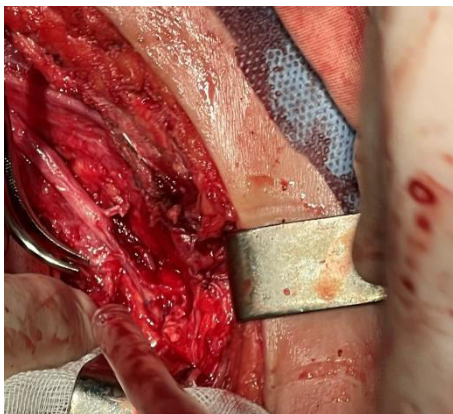


Fig. 16. Aspect intraoperator. Dehiscența longitudinală, incompletă a ureterului pe partea laterală pe un traseu de 1,5 cm.

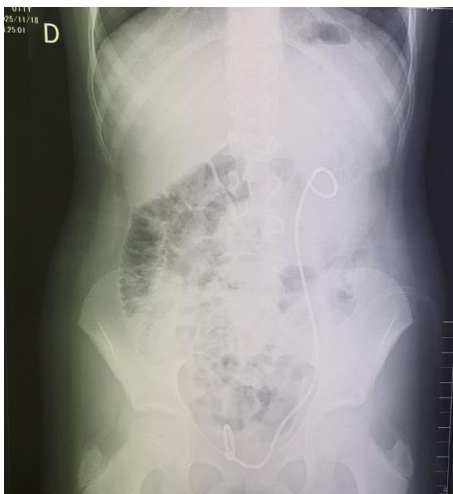


Fig. 17. Radiografia cavității abdominale pe gol

continuare. Hemostază. Printr-o contrapertură separată a fost plasat la locul anastomei un tub tip Nelaton nr 14. Trombin în spațiul paravezical. Planurile anatomice refăcute pe straturi. Aplicat pansament aseptice. Copilul se află în perioadă postoperatorie. A 10 zi postoperator, copilul a fost examinat prin radiografia de ansamblu a cavității abdominale care a prezentat plasarea satisfăcătoare a stentului Double JJ long – live (fig. 17).

La a 30 zi postoperator de la reintervenția chirurgicală pe stânga a fost externată la domiciliu, cu continuarea tratamentului cu uroseptice și litolitice, cu control peste 1 lună. Ulterior, la 3 luni postoperator v-a fi extras stentul Double JJ long – live.

Discuții. Am considerat interesant de a raporta cazul dat pentru că aduce în discuție o afecțiune rară renourinară asociată cu ectopia ostiumurilor ureterale bilateral extravescial, la nivelul uretrei, traduse clinic atât prin simptome specifice organelor afectate, cât și printr-o simptomatologie intricată, care a

dus la erori și omisiuni diagnostice la etapele precoce a patologiei date, dar și cu una oro-maxilo-facială. De menționat, că această afecțiune malformativă renourinară putea fi pusă pe seama unei inventarieri neadecvate la pacientul dat. Totuși, evaluarea la etapele tardive ale bolii, cât și acuzele prezente au ridicat suspiciuni. Datele din literatura de specialitate arată, că anomaliile

asociate pot face diagnosticul dificil și pot duce la omiterea diagnosticului. Tehnica chirurgicală în afecțiunea malformativă dată a permis de a rezolva favorabil cazul.

Ureterele ectopice bilaterale simple cât și vezica urinară hipoplazică sunt întâlnite rar la copii, ceea ce face și dificil de tratat. Derivarea urinară (de exemplu, prin conduct ileal) are ca factor cauzal capacitatea mică a vezicale urinare [15, 16].

Cercetările arată, că ureterele ectopice unice, bilaterale (EUSU) de geneză congenitală se decelează rar [16 – 20], se întâlnesc preponderent la sexul feminin și mai rar la sexul masculin [16]. Destul de frecvent anomalia dată este asociată cu o multitudine de anomalii, inclusiv cu cele reno-urinare [16], cum ar fi refluxul vezico-ureteral (RVU), displazia renală, vezica urinară mică [17] și uretra scurtă [18]. Printre cele mai frecvente simptome sunt infecțiile tractului urinar, incontinența și Boala Cronică de Rinichi (BCR) [18, 19, 20].

Mai multe cercetări relatează, că în ectopia ostiumurilor ureterale la sexul feminin, au loc modificări în dezvoltarea trigonului și a musculaturii colului vezicii urinare.

Cu referire la studiul realizat de Wang și colab. (2022), autorii dați au analizat o serie de cinci cazuri de uretere ectopice cu inserție vaginală și au arătat o vârstă medie la momentul diagnosticului de 31,8 ani (14-46 ani), iar diagnosticul tardiv a fost justificat atât de asocierea între raritatea anomaliilor cât și dificultatea identificării simptomelor de incontinență urinară, confundată deseori cu secreții vaginale persistente [21, 23]. De menționat, că pierderea progresivă a funcției renale poate reduce incontinența urinară în timp și, în consecință, poate întârzia nu numai diagnosticul, cât și tratamentul. Experiența noastră și datele menționate în literatura de specialitate arată la rolul tehnicilor imagistice, care de comun cu predictorii clinici, biologici, bacteriologici, patomorfologici sunt importante în stabilirea diagnosticului. Putem afirma, că în pofida multor cercetări științifice există probleme referitor la stabilirea diagnosticului de sindrom inflamator, care inițial poate prezenta intensitate moderată, ceea ce modifică atitudinea terapeutică.

Incontinența urinară este principalul simptom la sexul feminin datorită celei mai frecvente localizări a orificiului ureteral sub sfincterul vezicii urinare la acest grup. Alte simptome care apar la ambele sexe includ durerile abdominale ca urmare a hidronefrozei avansate, a infecției tractului urinar, deci a pielonefritei, cauzate de retenția urinară sau refluxul vezicoureteral, precum și de hipoplazia sau displazia renală, a căreia severitate corelează cu o creștere a distanței ectopiei față de zona anatomică obișnuită [7, 22, 23].

Metodele radiologice tradiționale ca ecografa, urografia intravenoasă, sunt de obicei efectuate pentru a evidenția rinichii dubli, anormali și uretere ectopice. Cu toate acestea, 16% dintre ureterele ectopice pot să nu fie detectate prin urografia intravenoasă din cauza absenței caliciului polului superior sau a unui parenchim displazic sau pielonefritic foarte subțire. Prin urmare, pot fi necesare tehnici imagistice suplimentare, ca scintigrafia renală, tomografia computerizată (CT), imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) sau scanările cu acid dimercaptosuccinic (DMSA) [1, 25, 26].

Concluzii. Din studiul dat reiese, că pacienții, care prezintă o simptomatologie caracterizată prin incontinență urinară, trebuie urmăriti clinic, biologic, imagistic, deci evaluați în dinamică [7].

Prezența semnelor clinice ca incontinență urinară pe lângă micțiunile normale trebuie să ridice suspiciunea afectării unui organ, ca rinichiul, în special atunci, când este în asocierie cu infecția tractului renourinar [7].

Deoarece CAKUT joacă un rol esențial în 30 până la 50 la sută din cazuri de Boală Cronică de Rinichi (BCR) care necesită la etape terapie de substituție a rinichilor la copii, este important să se stabilească diagnosticul acestei anomalii la etapele timpurii și să se inițieze intervenții diferențiate pentru a minimiza afectarea rinichilor, pentru a preveni sau a preîntâmpina debutul Bolii Crinice de Rinichi în stadiul terminal și pentru a evita complicațiile de susținere a bolii renale [17].

La copiii cu un ureter ectopic, rezultatul chirurgical pe termen lung este excelent, cu o rezoluție a incontinenței la marea majoritate a pacienților afectați cu reducerea ratelor de infecție a tractului urinar. Cu toate acestea, pacienții fie cu obstrucție a segmentului juxtravezical, fie cu ureter ectopic bilateral cu un singur sistem pot avea disfuncție de micțiune și/sau microcist cu capacitate inadecvată a vezicii urinare. Acești pacienți sunt mai puțin susceptibili de a obține continența [17].

Un istoric medical și un examen fizic atent colectate, sunt elemente cheie în procesul de diagnostic. Înțelegerea etiologiei și patogeniei acestui defect permite un diagnostic timpuriu și ținut, urmat de tratament chirurgical. Deși pacienții pot prezenta simptome de infecție a tractului urinar sau incontinență urinară, merită de a stabili toate variantele diagnostice, deoarece pot avea loc deschideri ectopice, extravezicale a uretrilor. Deci diagnosticul corect este esențial în alegerea tratamentului adecvat pentru pacienți [17].

Numai un examen detaliat, multidisciplinar, în complex cu cel histopatologic poate direcționa, definitiv diagnosticul în anomaliile date.

Totuși, utilizarea pe scară largă în ultimile decenii a scintigrafiei renale, tomografiei computerizate cu angiografie, rezonanței magnetetico nucleare au îmbunătățit considerabil prognosticul bolii.

Aplicarea strategiilor actuale de tratament medico-chirurgical bazat pe examen clinic, examen prin tomografia computerizată cu angiografie, rezonanța magnetică nucleară au un avantaj real și util în aprecierea pregătirii preoperatorii, dar și a tacticii terapeutice personalizate medico-chirurgicale de la caz la caz.

Selectarea tacticii medico-chirurgicale depinde de tipul afecțiunii, vârsta pacientului, gradul de afectare renală, dar și de caracterul, gravitatea complicațiilor, a sindromului inflamator, deci a infecției, a anomaliilor asociate, a comorbidităților, etc.

Asocierea unui tratament antibacterian, antiinflamator anticitokinic și antiferitinic, pre- și postoperator al infecției urinare, cât și urmărirea riguroasă poate preveni și reduce riscul de recidivare și de a ameliora prognosticul bolii, deci cel vital postoperator.

Bibliografia:

1. Zamfir T., Băscă I., Jianu M., Puiu Ș., Bălănescu R., Pătrancu T., Ulici A. Chirurgie viscerală, urologie și ortopedie pediatrică, Editura științifică, București, 1998, 459 p.
2. Harun Wijanarko Kusuma Putra, Gerhard Reinaldi Situmorang, Arry Rodjani, Irfan Wahyudi. Bilateral single system ectopic ureters with bilateral urethral insertion and horseshoes kidneys in a female child. Urol. Case Rep. 2023, 22;49:102446.
3. Kabamba K.Serge, Mpawenayo J., Taibou M., Kimwanga S., Ngangu N., Bennani M., Daghdagh Y., Kbirou A., Moataz A., Dakir M., Debbagh A., Aboutaib R. Coexistence of right renal ectopia and contralateral renal agenesis: a case report. Abbreviated Key Title: Sch. J Med. Case Rep. ISSN 2347-9507(Print) ISSN 2347-6559 (Online), p. 1805-1807.
4. F.E. Avni, N. Nicaise, M. Hall, et al. The role of MR imaging for the assessment of complicated duplex kidneys in children: preliminary report *Pediatr. Radiol.*, 31 (4) (2001), pp. 215-223.
5. Nobuyuki Fujii, Rieko Doi, Takashi Narai, Naoki Chiuriki, Mika Ikuta, Isamu Kodani. Clinical Characteristics of the Cleft Lip and/or Palate: Association with Congenital Anomalies, Syndromes, and Chromosomal Anomalies. *J Yonago Acta Med.*, 2023 Nov 28;66(4):440-447.
6. Hüseyin Altunhan , Ali Annagür, Murat Konak, Sabahattin Ertuğrul, Rahmi Ors, Hasan Koç. The incidence of congenital anomalies associated with cleft palate/cleft lip and palate in neonates in the Konya region, Turkey 2012 *Sep;50(6):541-4.* doi: 10.1016/j.bjoms.2011.08.001. Epub 2011 Aug 30.Br.JOral Maxillofac. Surg.

7. Bernic J., Roller V., Ciuntu A., Mîndru, E., Bernic V. Corecții chirurgicale a formațiunilor rare de inserție a ureterului. In: *Pediatria fără frontiere*. 30-31 mai 2025, Chișinău. Chișinău: Print-Caro, 2025, pp. 57-60. ISBN 978-5-85748-167-7.
8. Connolly J, Neild G. Congenital kidney and urinary tract anomalies. Floege J, Johnson R, Feehally J. editoes. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Elsevier eBooks; 2010:609-26.4. Ahmed S, Morris LL, Byard RW. Ectopic ureter with complete ureteric duplication in the female child. *J Pediatr Surg* 1992;27:1455-60. 10.1016/0022-3468(92)90199-h.
9. Paraboschi I, Farneti F, Mantica G, et al. Surgical management of complicated duplex kidney: A tertiary referral centre 10-year experience. *Afr J Paediatr Surg* 2023;20:51-8. 10.4103/ajps.ajps_139_21.
10. Wang Q, Wu Z, Zhang F, Akbar R, Lou Y, Zhou J, Ruan F. Gynecological diagnosis and treatment of ectopic ureter insertion into vagina: analysis of five cases and a literature review. *J Clin Med*. 2022;11.
11. Chia, D. Grote, M. Marcotte, E. Batourina, C. Mendelsohn, M. Bouchard Nephric duct insertion is a crucial step in urinary tract maturation that is regulated by a Gata3-Raldh2-Ret molecular network in mice *Development*, 138 (10) (2011), pp. 2089-2097
12. Krzysztof Balawender, Agata Wawrzyniak, Anna Pliszka, Anna Józefiak, Sebastian Siwak, Daniel Sokół, Edward Clarke, Agata Olszewska, Małgorzata Mazur, Agata Mazurek, Karolina Barszcz, Andrzej Żytkowski, Ectopic ureter: A concise narrative review with anatomical and clinical commentaries, *Translational Research in Anatomy*, Volume 29, 2022, 100220, ISSN 2214-854X.
13. Laurence S Baskin, MD, FAAPSection Editor:Duncan Wilcox, MDDeputy Editor:Alison G Hoppin, MD Literature review current through Ectopic ureter: Apr 2025. This topic last updated: Apr 24, 2024.
14. Reinig BA, Silva BM, Fernandes M, Onofre AL, Veruska Paiva Ortolan E. A Single-System Ectopic Ureter in a Child: A Challenge for Early Diagnosis. *Cureus*. 2024 Jan 8;16(1):e51834. doi: 10.7759/cureus.51834. PMID: 38327937; PMCID: PMC10848177.
15. W. Chia-Ying, L. Chia-Yi, Y. Ih-Jane, S. Hung, T. Pao-Ling Double collecting system with ectopic ureterocele masquerading as an ovarian torsion Taiwan. *J. Obstet. Gynecol.*, 57 (6) (2018), pp. 867-870, 10.1016/j.tjog.2018.10.018 ISSN 1028-4559
16. Y. Mori, H. Takiuchi, M. Nojima, N. Kondoh, T. Yoshimoto, N. Maeda, et al. Ectopic ureter in 54 children *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 92 (2001), pp. 470-473.
17. Mândru E., Bernic J., Roller V., Revenco A., Beneș S., Markutis A., Ciuntu A. Anomalie congenitală a rinichiului cu ectopia ureterului – (prezentare de caz clinic). În: *Revista „Sinteza cunoașterii în pediatrie”*, editura „Gr. T. Popa”, Iași, România, 2025, p.65-72. ISBN 973-630-345-083-4.

18. Giulia Lanfranchi 1, Irene Paraboschi 1,2, Guglielmo Mantica 3, Sara Costanzo 1, Giorgio Giuseppe Orlando Selvaggio 1, Manuel Lopez 4, Gloria Pelizzo 1,2,✉Ureteral clipping for managing persistent urinary dribbling caused by ectopic ureters associated with non-functioning renal moieties in girls with complex duplex kidneys: a narrative review of the literature. 2025 Jun 25;14(6):1317–1325.
19. Kazuyoshi Johnin, Mitsuhiro Narita, ChulJang Kim, Yoshihiko Wakabayashi, Tatsuhiko Yoshiki, Yusaku Okada. Bilateral single ectopic ureters with hypoplastic bladder: How should we treat these challenging entities? *Journal of Pediatric Urology*. Vol. 3, Issue 3, June 2007, p. 243-246.
20. Chwalle R. The process of formation of cystic dilatations of the vesical end of the ureter and of diverticula at the ureteral ostium. *Urol Cutan Rev*. 1927;31:499–504.
21. Duicu C., Kiss E., Simu I., Aldea C. A rare case of double-system with ectopic ureteral openings into vagina. *FrontTrans Res Anatom Pediatr*. 2018 Jun 19;6. doi: 10.3389/fped.2018.00176.
22. Balawender K., Wawrzyniak A., Pliszka A., et al. Ectopic ureter: a concise narrative review with anatomical and clinical commentaries. *Translational Research in Anatomy*. 2022;29.
23. Khong P.L., Peh W.C.G., Mya G.H., Chan K.L., Saing H. Horseshoe kidney with bilateral single system ectopic ureters. *ANZ J Surg*. 1996 Nov;66(11):773–776. doi: 10.1111/j.1445-2197.1996.tb00743.x.
24. Bard R.H., Welles H. Nonduplication of upper urinary tract associated with horseshoe kidney and bilateral ureteral ectopia. *Urology*. 1975 Jun;5(6):784–786. doi: 10.1016/0090-4295(75)90354-4.
25. Aditi Vijay Dalvi*, Maitreyee Save, Paras Kothari, Abhaya Gupta, Sanjay Oak, Shahaji Deshmukh, Apoorva Kulkarni, Saket Jha, Dhvani Shah. Bilateral single system ectopic ureters – A rare variant. *Urol Case Rep*. 2023 Nov 8;51:102609.
26. Kaplish D, Vagha JD, Meshram RJ, et al. A Case of Ectopic Ureter With Right Atrophied Kidney in a Pediatric Patient. *Cureus* 2024;16:e53360. 10.7759/cureus.53360;
27. Hanson GR, Gatti JM, Gittes GK, et al. Diagnosis of ectopic ureter as a cause of urinary incontinence. *J Pediatr Urol* 2007;3:53-7. 10.1016/j.jpuro.2005.06.009.

PREVALENȚA ȘI MANAGEMENTUL HEPATOBLASTOMULUI LA COPIL

**Eva Gudumac^{1,2}, Adrian Hotineanu³, Gheorghe Gîncu^{1,2},
Valentin Bernic⁴, Sergiu Burgoci³, Nicolae Gura², Oleg Samciuc²**

¹*Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemitanu”,*

²*Institutul Mamei și Copilului, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”,*

³*Catedra de chirurgie nr.2, USMF „Nicolae Testemitanu”,*

⁴*Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România*

Rezumat

Hepatoblastomul reprezintă cea mai frecventă tumoră hepatică malignă la copil, cu o pondere de aproximativ 80% dintre neoplaziile hepatice pediatrice. Deși progresele în chimioterapie și chirurgie au îmbunătățit supraviețuirea globală, formele avansate rămân asociate cu un prognostic rezervat. Articolul sintetizează datele privind prevalența, tabloul clinic, metodele de diagnostic, clasificarea, strategiile terapeutice și rezultatele clinice obținute într-un lot de 24 de copii tratați chirurgical, ilustrate prin cazuri clinice relevante.

Cuvinte-cheie: *hepatoblastom, tumori hepatice pediatrice, rezecție hepatică, transplant hepatic.*

Introducere

Tumorile hepatice la copil constituie o patologie rară, dar cu impact major asupra morbidității și mortalității. Aproximativ două treimi dintre acestea sunt maligne, hepatoblastomul fiind entitatea dominantă. Particularitățile anatomice și fiziologice ale copilului, asociate frecvent cu sindroame genetice sau prematuritate, impun o abordare diagnostică și terapeutică multidisciplinară.

Actualitate

În pofida progresului științific din ultimele decenii, supraviețuirea pacienților cu hepatoblastom în stadii avansate rămâne suboptimală. Doar o mică parte dintre pacienții care ating remisiunea completă dezvoltă recidivă, însă managementul cazurilor complexe necesită strategii personalizate,

incluzând chimioterapia neoadjuvantă, rezecția hepatică extinsă sau transplantul hepatic.

Clasificare și stadializare

Sistemul PRETEXT (Los Angeles, 2011), utilizat pentru tumorile maligne, adițional clasificării histologice, este esențial pentru planificarea tratamentului. Stadializarea se bazează pe extinderea tumorală evaluată imagistic, în funcție de numărul de secțiuni hepatice continue neafectate. PRETEXT I: Trei secțiuni hepatice contigue sunt libere de tumoră. PRETEXT II: Două secțiuni hepatice contigue sunt libere de tumoră. PRETEXT III: O singură secțiune hepatică contiguă este liberă de tumoră. PRETEXT IV: Nici o secțiune hepatică nu este liberă de tumoră, tumora afectând toate cele patru secțiuni.

Factorii de adnotare descriu caracteristicile asociate și stratifică riscul pacientului: implicarea venoasă hepatică/veneii cave inferioare, implicarea portala prehepatică, boală extrahepatică contiguă cu tumora hepatică, multifocalitate, ruptură tumorală, implicarea lobului caudat, metastaze ganglionare, metastaze la distanță.

Etiologie și factori de risc

Etiologia hepatoblastomului este predominant idiopatică, însă au fost identificați factori favorizanți: sindroame genetice (Beckwith–Wiedemann, polipoză adenomatoasă familială, sindrom Aicardi); Grupul de risc care necesită atenție specială sunt nou-născuții cu greutate extrem de mică la naștere (<1 kg).

Tablou clinic

Manifestările clinice sunt adesea nespecifice și corelează cu localizarea, stadiul și caracteristicile tumorii. Cel mai frecvent se evidențiază: masă abdominală palpabilă, ocazional durere abdominală, cauzată de hemoragia intratumorală sau ruptura acesteia; scădere ponderală, anorexie, vărsături; icter (mai rar). În stadii avansate pot apărea colaterale venoase abdominale (figura 1) complicate cu varice esofagiene.

Diagnostic

Recunoașterea timpurie a factorilor de risc și a prezentărilor clinice atipice este crucială pentru un diagnostic prompt și inițierea unui plan terapeutic adecvat.



Figura 1. Colaterale venoase

Investigațiile imunologice a markerilor tumorali, precum alfa-fetoproteina serică, este un test sensibil și util atât în diagnostic, cât și în monitorizarea evoluției și recidivei patologiei. Este de menționat faptul că, un rezultat normal nu exclude complet diagnosticul. Investigația imagistică prin USG abdominală determină o masă hepatică (figura 2), iar în combinație cu nivelul crescut de alfa-fetoproteină serică este adesea suficient pentru diagnosticul clinic de hepatoblastom la copiii cu vârste între 6 luni și 3 ani. Scintigrafia hepatică (figura 3) are valoare limitată datorită specificității scăzute.



Figura 2.
USG abdominală

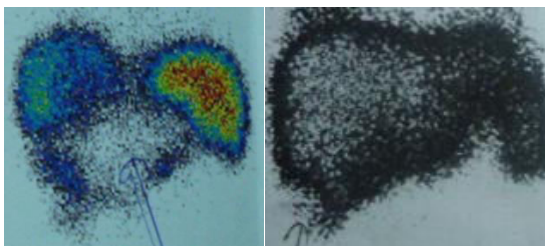


Figura 3. *Scintigrafia ficatului*

CT (figura 4) și RMN (figura 5) decelează complexitatea tumorului, starea ganglionilor limfatici regionali intraabdominali și precizează extensia, topografia anatomică, structura tumorii oferind posibilitatea evaluării rezecabilității. Biopsia hepatică are recomandări pre-chimioterapie, cu necesitatea de prelevare de multiple fragmente tumorale din diferite regiuni. Metoda de biopsie necesită selectare minuțioasă, pentru a preveni însămânțarea tumorală de-a lungul traiectului acului.

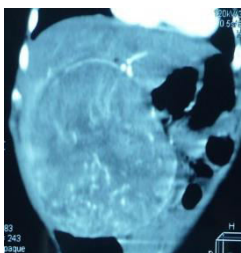


Figura 4. *CT a ficatului*



Figura 5. *RMN: Se vizualizează clar capsula formațiunii tumorale, gradul invaziei și de infiltrare a tumorii intrahepatice, prezența calcificatelor*

Tratament

Strategia terapeutică (figura 6) depinde de forma clinică:

- forma limitată: tumora este implicată în cel mult 3 segmente și nu implică regiuni și complicații extrahepatice → rezecție chirurgicală ± chimioterapie;
- forma regională: tumora afectează mai mult de 4 segmente, regiunile perihepatice, vasculare (vena hepatică, cavă, portală), metastaze regionale → chimioterapie neoadjuvantă urmată de rezecție sau transplant hepatic;
- forma diseminată: prezența metastazelor la distanță, metastaze pulmonare → chimioterapie sistemică, rezecție sau transplant hepatic, metastazectomie selectivă.

Tehnici adjuvante în cazul rupturii de tumoră și hemoragie peritoneală, implică embolizarea sau chimioembolizare transarterială.

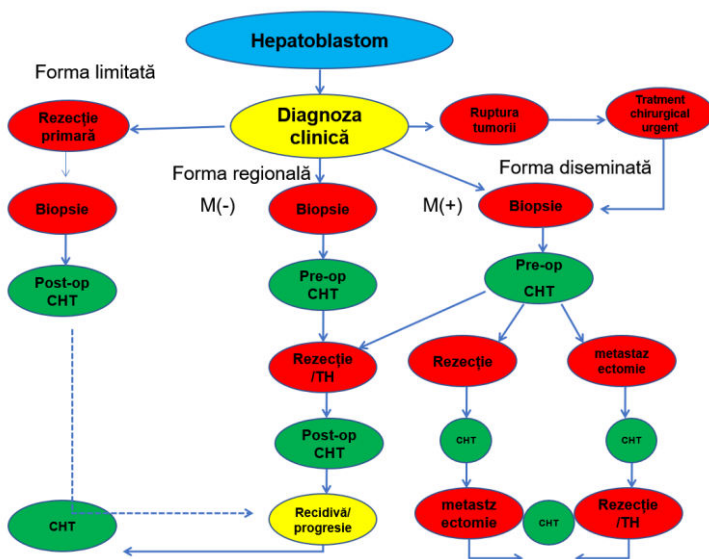


Figura 6. Managementul hepatoblastomului

Complicații: hemoragii postoperatorii; toxicitate chimioterapică; insuficiență hepatică, renală sau cardiacă; sindromul hepato-renal; recidivă tumorală; rejetul grefei hepatice; complicațiile asociate de medicamentele imunosupresoare.

Materiale și metode

Studiul clinic a inclus 24 copii operați. La 12 copii au fost efectuate rezecții anatomice primare, iar la 6 copii au fost efectuate rezecții atipice primare, cu administrarea ulterioară a chimioterapiei în perioada postoperatorie la tot copiii. 3 copii au fost operați de urgență. 11 copii au fost supuși reintervenției chirurgicale și au primit chimioterapie repetată. Postoperator, la o distanță de 5 ani, au supraviețuit 21 de copii.

Rezultatele sunt prezentate în două cazuri reprezentative.

Cazul 1 se referă la un copil în vârstă de 2 ani care, în luna ianuarie 2019, a prezentat un debut insidios și o evoluție progresivă a simptomatologiei, caracterizată prin dureri abdominale localizate predominant în epigastru și hipocondrul drept, asociate cu greață, inapetență și scădere ponderală. Inițial, pacientul s-a adresat medicului de familie, unde s-a suspectat o infestare parazitară de tip helmintiază, fiind instituit tratament antiparazitar. În lipsa unui răspuns favorabil și pe fondul agravării clinice, copilul a fost internat la data de 7 februarie 2019 în CNȘP „Natalia Gheorghiu”.

Evaluarea clinico-paraclinică a orientat diagnosticul către hepatoblastom, susținut de modificări semnificative ale parametrilor biologici: anemie severă (Er 2,6; Hb 80 g/L; Ht 24%), leucocitoză moderată (L 12,4), trombocite 170, VSH 3 mm/h, creșteri ale enzimelor hepatice (ALT 60 U/L, AST 72 U/L, GGTP 85 U/L), hiperbilirubinemie (bilirubină totală 42 μ mol/L, directă 11 μ mol/L), hipofibrinogenemie (1,8 g/L) și valori marcant crescute ale alfa-fetoproteinei (AFP 3600 ng/mL). Tomografia computerizată efectuată în regim angiografic a evidențiat o formațiune tumorală hepatică corespunzătoare unui hepatoblastom în formă regională. Diagnosticul a fost confirmat histopatologic prin biopsie hepatică, care a identificat un hepatoblastom mixt, cu pattern embrio-fetal și epitelial-stromal.

Pacientul a urmat inițial patru cure de chimioterapie. Reevaluarea imagistică la trei luni, prin tomografie computerizată (figura 7), a evidențiat persistența unei formațiuni infiltrative la nivelul lobului drept hepatic, asociată cu hepatomegalie moderată, prezența unui lob splenic accesoriu și limfadenopatie mezenterică subcentrică, evoluție favorabilă comparativ cu examinarea CT din 08.02.2019 (figura 8). În cadrul consiliului multidisciplinar s-a decis continuarea tratamentului chimioterapic cu Cisplatin și Doxorubicin, până la un total de opt cure.

Examinarea CT ulterioară (figura 9) a confirmat menținerea dinamicii imagistice favorabile comparativ cu evaluarea din 16.05.2019. În luna

septembrie 2019 s-a intervenit chirurgical cu efectuarea hemihepatectomiei pe dreapta (figura 10). Evoluția postoperatorie a fost lipsită de complicații, iar ulterior au fost administrate încă cinci cure de chimioterapie adjuvantă. Pacientul se află în prezent sub supraveghere la CNȘPCP „Natalia Gheorghiu”, cu evoluție clinică favorabilă.



Figura 8. Cazul 1, CT din 08.02.19

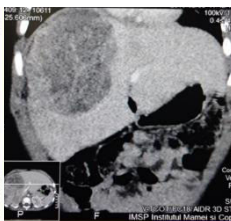


Figura 7. Cazul 1, CT din 16.05.19



Figura 9. Cazul 1, CT din 14.08.19

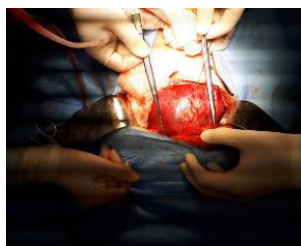


Figura 10. Cazul 1, imagini intraoperatorii

Cazul 2, prezintă un copil de 8 luni, diagnosticat precoce cu hepatoblastom, forma regională, metastaze nu se apreciază (figura 11). Alfa-fetoproteină 2600. Se efectuează rezecția primară a procesului tumoral cu biopsia tumorii, urmată de chimioterapie. Sunt administrate 2 cure, ulterior dispare din evidența medicului.



Figura 11. Cazul 2, CT la 8 luni.

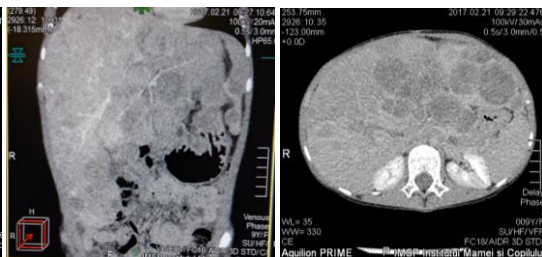


Figura 12. Cazul 2, CT la 10 ani.

La 10 ani, este diagnosticată ocazional (21.02.2017) (figura 12) cu diseminare hepatică a hepatoblastomului. În iunie 2017 a fost efectuat tansplantul hepatic (DV) după șase cure de chimioterapie. În aprilie 2019 se apreciază stenoza căilor biliare la locul anastomozei (figura 13). În mai 2019, se efectuează dilatarea cu stent a căilor biliare (figura 14). Starea copilului în dinamică cu ameliorare. În octombrie 2022 starea se agravează considerabil, cauzată de rejet cronic a grefei de ficat – insuficiență hepatică. În noiembrie 2022, copilul a fost retransplantat (DV). Perioada postransplant cu ameliorare lentă. În prezent, la evidență la AT. Este un caz unic documentat la nivel național cu retransplant DV + DV.



Figura 13. Stenoza căilor biliare la locul anastomozei.



Figura 14. Dilatarea cu stent a căilor biliare.

Concluzii

Rezecțiile hepatice selective, asociate chimioterapiei pre- și postoperatorii, reprezintă cea mai eficientă și accesibilă strategie terapeutică în hepatoblastomul pediatric. În cazurile nerezecabile, transplantul hepatic rămâne soluția curativă de elecție. Diagnosticul precoce și managementul multidisciplinar sunt esențiale pentru îmbunătățirea prognosticului.

Bibliografie

1. Abdel-Latif, M., Abdel-Latif, M., Abdelsattar, M., & Youssef, A. A. (2019). Hepatic resection in children: highlighted and revisited steps. *Egyptian Pediatric Association Gazette*, 67(1). <https://doi.org/10.1186/s43054-019-0008-4>
2. Chamseddine, S., LaPelusa, M., & Kaseb, A. O. (2023). Systemic Neoadjuvant and Adjuvant Therapies in the Management of Hepatocellular Carcinoma—A Narrative Review [Review of Systemic Neoadjuvant and Adjuvant Therapies in the Management of Hepatocellular Carcinoma—A Narrative Review]. *Cancers*, 15(13), 3508. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/cancers15133508>
3. Chen, Z., Ye, S., Liu, W., Diao, M., & Li, L. (2023). Prognostic value of systemic inflammation response index in hepatoblastoma patients receiving preoperative neoadjuvant chemotherapy. *Frontiers in Oncology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1276175>
4. Chew, V., Chuang, C.-H., & Hsu, C. (2024). Translational research on drug development and biomarker discovery for hepatocellular carcinoma. *Journal of Biomedical Science*, 31(1). <https://doi.org/10.1186/s12929-024-01011-y>
5. Chui, C. H. (2023). Editorial: Recent advances in organ-sparing techniques in pediatric solid tumor surgery. *Frontiers in Pediatrics*, 11. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1247287>
6. Codiglione, F. G. (2024). Stratégies périopératoires multidisciplinaires pour améliorer les résultats à court et à long terme dans les cancers hépato-biliaires et pancréatiques [Ludwig-Maximilians-Universität München]. In Munich Personal RePEc Archive (Ludwig Maximilian University of Munich). <http://www.theses.fr/2024STRAJ004/document>
7. Crook, C., & Li, D. (2023). Adjuvant and Neoadjuvant Treatments for Resectable Hepatocellular Carcinoma [Review of Adjuvant and Neoadjuvant Treatments for Resectable Hepatocellular Carcinoma]. *Current Oncology Reports*, 25(10), 1191. Springer Science+Business Media. <https://doi.org/10.1007/s11912-023-01455-9>
8. Czauderna, P., Haeberle, B., Hiyama, E., Rangaswami, A., Krailo, M., Maibach, R., Rinaldi, E., Feng, Y., Aronson, D. C., Malogolowkin, M. H., Yoshimura, K., Leuschner, I., López-Terrada, D., Hishiki, T., Perilongo, G., Schweinitz, D. von,

- Schmid, I., Watanabe, K., DeRosa, M., & Meyers, R. L. (2015). The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. *European Journal of Cancer*, 52, 92. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.023>
9. Daniel, Y. (2021). Biomarkers and novel therapeutic approaches targeting cancer stem cell metabolism in hepatocellular carcinoma. HAL (Le Centre Pour La Communication Scientifique Directe). <https://theses.hal.science/tel-03545891>
10. Dong, Y., Čekuolis, A., Schreiber-Dietrich, D., Augustinienė, R., Schwarz, S., Möller, K., Nourkami-Tutdibi, N., Chen, S., Cao, J., Huang, Y., Wang, Y., Taut, H., Grevelding, L., & Dietrich, C. F. (2023a). Review on Pediatric Malignant Focal Liver Lesions with Imaging Evaluation: Part I [Review of Review on Pediatric Malignant Focal Liver Lesions with Imaging Evaluation: Part I]. *Diagnostics*, 13(23), 3568. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13233568>
11. Guduma, E., Gîncu, G. Tactici moderne in tratamentul tumorilor masive la copii. Modern tactics in the treatment of massive tumors in children. In: *Jurnalul pediatriei*. 2016, year XIX, vol. XIX, suppl. 1, pp. 88-89. ISSN 2065-4855.
12. Dong, Y., Čekuolis, A., Schreiber-Dietrich, D., Augustinienė, R., Schwarz, S., Möller, K., Nourkami-Tutdibi, N., Chen, S., Cao, J., Huang, Y., Wang, Y., Taut, H., Grevelding, L., & Dietrich, C. F. (2023b). Review on Pediatric Malignant Focal Liver Lesions with Imaging Evaluation: Part II. *Diagnostics*, 13(24), 3659. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13243659>
13. Fang, C., Anupindi, S. A., Back, S. J., Franke, D., Green, T. G., Harkányi, Z., Jüngert, J., Kwon, J. K., Paltiel, H. J., Squires, J., Zefov, V., & McCarville, M. B. (2021). Contrast-enhanced ultrasound of benign and malignant liver lesions in children [Review of Contrast-enhanced ultrasound of benign and malignant liver lesions in children]. *Pediatric Radiology*, 51(12), 2181. Springer Science+Business Media. <https://doi.org/10.1007/s00247-021-04976-2>
14. Gao, H., Xie, C., Wang, J., Ma, J., Liu, S., Xie, L., Zheng, Y., Dong, R., Wang, S., Fang, Y., Wu, Y., Zhang, X., Lu, X., Li, Y., Li, W., Pan, Q., Xu, M., & Gu, S. (2024). PIVKA-II combined with alpha-fetoprotein for the diagnostic value of hepatic tumors in children: a multicenter, prospective observational study. *Hepatology International*, 18(4), 1326. <https://doi.org/10.1007/s12072-024-10668-4>
15. Głowska-Ciemny, J., Szymański, M., Kuszarska, A., Rzepka, R., Kaisenberg, C. S. von, & Kocylowski, R. (2023). Role of Alpha-Fetoprotein (AFP) in Diagnosing Childhood Cancers and Genetic-Related Chronic Diseases [Review of Role of Alpha-Fetoprotein (AFP) in Diagnosing Childhood Cancers and Genetic-Related Chronic Diseases]. *Cancers*, 15(17), 4302. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/cancers15174302>

16. Gramantieri, L., Giovannini, C., Suzzi, F., Leoni, I., & Fornari, F. (2021). Hepatic Cancer Stem Cells: Molecular Mechanisms, Therapeutic Implications, and Circulating Biomarkers [Review of Hepatic Cancer Stem Cells: Molecular Mechanisms, Therapeutic Implications, and Circulating Biomarkers]. *Cancers*, 13(18), 4550. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/cancers13184550>
17. Grimaldi, C., Goyet, J. de V. de, Bici, K., Cianci, M. C., Callea, F., & Morabito, A. (2022). The role of liver transplantation in the care of primary hepatic tumours in children [Review of The role of liver transplantation in the care of primary hepatic vascular tumours in children]. *Frontiers in Oncology*, 12. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1026232>
18. Khanna, G. (2018, January 27). Pediatric hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: lessons learned in the last decade. In *Pediatric Radiology* (Vol. 48, Issue 4, p. 531). Springer Science+Business Media. <https://doi.org/10.1007/s00247-018-4085-0>
19. Hotineanu V., Hotineanu A., Burgoci S., Ivanov G., Bogdan V. Aspecte de diagnostic și tratament a tumorilor hepatice. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testimiteanu”*. 2013, nr 4(14), pp.86-96. ISSN 1857-1719
20. Hotineanu V., Hotineanu A., Burgoci S. Tratamentul chirurgical al cancerului hepatocelular în stadiul incipient și în cel intermediar pe fundal de ciroză hepatică. In *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău. Republica Moldova, 2017, nr.4(74), pp.113-117. ISSN 1729-8687
21. Hotineanu A., Burgoci S., Bortă E., ALPPS Procedure. The New Frontier in Advanced Liver Surgery. Single Centre Experience and Literature Review. In: *Chirurgia*. București. Romania, 2021 116(4) pp. 409-423. doi: 10.21614/chirurgia.116.4.409.
22. Kim, P. H., Shin, H. J., Yoon, H. M., Choi, Y. H., Namgoong, J., Kim, D. Y., Koh, K., Lee, M., Yoon, H., Lyu, C. J., Han, J. W., Hahn, S. M., & Cho, Y. A. (2021). Children's Hepatic Tumors International Collaboration-Hepatoblastoma Stratification (CHIC-HS) System for Pediatric Patients with Hepatoblastoma: A Retrospective, Hospital-Based Cohort Study in South Korea. *Cancer Research and Treatment*, 54(1), 253. <https://doi.org/10.4143/crt.2021.265>
23. Gîncu, G. Monografie „Hipertensiunea portală la copii”. Chișinău: CEP „Medicina”, 2025. 278 p. ISBN 978-9975-47-282-1.
24. Lee, H., & Hong, I. (2020). Targeting Liver Cancer Stem Cells: An Alternative Therapeutic Approach for Liver Cancer [Review of *Targeting Liver Cancer Stem Cells: An Alternative Therapeutic Approach for Liver Cancer*]. *Cancers*, 12(10), 2746. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/cancers12102746>
25. Li, J., Li, H., Wu, H., Niu, H., Li, H., Pan, J., Yang, J., Tan, T., Hu, C., Xu, T., Zhang, X., Zheng, M., Li, K., Zou, Y., & Yang, T. (2020). Outcomes of children

- with hepatoblastoma who underwent liver resection at a tertiary hospital in China: a retrospective analysis. *BMC Pediatrics*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02059-z>
26. Liu, J., Xiu, W., Duan, G., & Dong, Q. (2022). Application of 3D Simulation Software in Chemotherapy and Hepatoblastoma Surgery in Children. *Frontiers in Surgery*, 9. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.908381>
 27. Nevola, R., Femine, A. D., Rosato, V., Kondili, L. A., Alfano, M. R., Mastrocinque, D., Imbriani, S., Perillo, P., Beccia, D., Villani, A., Ruocco, R., Criscuolo, L., Montagna, M. L., Russo, A., Marrone, A., Sasso, F. C., Marfella, R., Rinaldi, L., Esposito, N., ... Claar, E. (2023). Neoadjuvant and Adjuvant Systemic Therapies in Loco-Regional Treatments for Hepatocellular Carcinoma: Are We at the Dawn of a New Era? [Review of *Neoadjuvant and Adjuvant Systemic Therapies in Loco-Regional Treatments for Hepatocellular Carcinoma: Are We at the Dawn of a New Era?*]. *Cancers*, 15(11), 2950. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/cancers15112950>
 28. Nissen, T. N., Rechnitzer, C., Albertsen, B. K., Borgwardt, L., Christensen, V. B., Fallentin, E., Hasle, H., Johansen, L. S., Maroun, L. L., Nissen, K. B., Rasmussen, A., Rathe, M., Rosthøj, S., Schultz, N. A., Wehner, P. S., Jørgensen, M. H., & Brok, J. (2023). Epidemiological Study of Malignant Paediatric Liver Tumours in Denmark 1985–2020. *Cancers*, 15(13), 3355. <https://doi.org/10.3390/cancers15133355>
 29. Rajasimman, A. S., Patil, V., Gala, K., Shetty, N., Kulkarni, S., Ramadwar, M., Qureshi, S., Chinnaswamy, G., Laskar, S., & Baheti, A. (2024). Accuracy of contrast-enhanced CT in liver neoplasms in children under 2 years age. *Pediatric Radiology*. <https://doi.org/10.1007/s00247-024-05958-w>
 30. Gîncu, G., Bernic, J., Gura, N. Successful Management Of Prehepatic Portal Hypertension. In: A 13-Month-Old Child: Case Report „Jurnalul Pediatriei”. În: Revista Societății Române De Chirurgie Pediatrică. 2021, vol. XXIV, nr. 95-96, pp. 9-14. ISSN. 2065-4855. www.srcp.ro
 31. Gudumac, E., Gîncu, G. Algoritmul de diagnostic și tratament în hemoragia digestivă superioară prin efracție variceală în hipertensiunea portală la copii. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2009, nr. 1(20), pp. 55-63. ISSN 1857-0011.
 32. Roehrig, A., Hirsch, T. Z., Pire, A., Morcrette, G., Gupta, B., Marcaillou, C., Imbeaud, S., Sankar, K. N., Gong, J., Osipov, A., Miles, S. A., Kosari, K., Nissen, N. N., Hendifar, A., Koltsova, E. K., & Yang, J. D. (2023). Recent advances in the management of hepatocellular carcinoma [Review of *Recent advances in the management of hepatocellular carcinoma*]. *Clinical and Molecular Hepatology*, 30(1), 1. Korean Association for the Study of the Liver. <https://doi.org/10.3350/cmh.2023.0125>

33. Sanz, L. M., Endis, M., Llanos, F., Chimbo, J., Abril, X., Faican, F., & Vintimilla, A. (2020). Hepatectomía central combinada con ligadura de la vena porta derecha en un niño con hepatoblastoma bilobar: reporte de un caso. *Revista Colombiana de Cancerología*, 24(4), 195. <https://doi.org/10.35509/01239015.468>
34. Tang, M., Ma, X., He, X., Pan, W., Zhang, X., Jiang, S., Gao, J., Fu, L., Yao, W., Gu, S., Zhang, W., Zhao, Q., Huang, S.-H., Fang, Y., Liu, W., Niu, H., Wang, C., Sun, L., Gao, H., Yuan, X. (2023). A multicenter prospective study on the management of hepatoblastoma in children: a report from the Chinese Children's Cancer Group. *World Journal of Pediatrics*, 20(6), 590. <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00750-6>
35. Tschauner, S., & Riccabona, M. (2021). Bildgebung von Lebertumoren im Kindes- und Jugendalter [Review of *Bildgebung von Lebertumoren im Kindes- und Jugendalter*]. *Der Radiologe*. Springer Science+Business Media. <https://doi.org/10.1007/s00117-021-00851-1>
36. Urquijo-Ponce, J. J., Alventosa-Mateu, C., Latorre-Sánchez, M., Castelló-Miralles, I., & Diago, M. (2024). Present and future of new systemic therapies for early and intermediate stages of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, 30(19), 2512. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i19.2512>
37. Wang, J., Mao, Y., Liu, Y., Chen, Z., Chen, M., Lao, X., & Li, S. (2017). Hepatocellular Carcinoma in Children and Adolescents: Clinical Characteristics and Treatment. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 21(7), 1128. <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3420-3>
38. Zhu, L.-R., Zheng, W., Gao, Q., Chen, T., Pan, Z., Cui, W., Cai, M., & Fang, H. (2022). Epigenetics and genetics of hepatoblastoma: Linkage and treatment [Review of *Epigenetics and genetics of hepatoblastoma: Linkage and treatment*]. *Frontiers in Genetics*, 13. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1070971>
39. Zunino, C., Delgado, M., & Giachetto, G. (2019). Hemangioendotelioma hepático infantil multifocal. *Revista Chilena de Pediatría*, 90(3), 316. <https://doi.org/10.32641/rchped.v90i3.856>

TRUNCHIUL CELIAC: VARIANTE ANATOMICE ȘI MALFORMAȚII – REVIZUIRE NARATIVĂ A LITERATURII

Alina Dănilă^{1,2}, Grosu Iurie³, Valeria Dănilă¹, Valentin Bernic^{4,5},
Eva Gudumac^{1,2}

¹ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, CNȘP CP „Natalia Gheorghiu”

³ Medic primar Chirurgie generală, Spitalul Municipal „Anton Cincu”,
Tecuci, România

⁴ Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România,

⁵ Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon”, Iași, România

Rezumat

Obiective: Să sintetizeze datele actuale privind variantele anatomice și malformațiile trunchiului celiac, cu accent pe implicațiile lor clinice în chirurgia hepatopancreatobiliară, transplant și radiologie intervențională.

Material și metodă: Revizuire narativă a literaturii, bazată pe studii anatomice, angiografice și imagistice (MDCT/angio-CT) publicate, care descriu prevalența, clasificările și relevanța clinică a variațiilor și malformațiilor trunchiului celiac.

Rezultate: Trifurcația clasică a trunchiului celiac este prezentă la majoritatea pacienților, însă variante precum trunchiul hepatosplenic, gastrosplenic, trunchiurile cu patru sau mai multe ramuri, trunchiul celiaco-mezenteric sau absența trunchiului celiac nu sunt rare și pot modifica semnificativ strategia chirurgicală și intervențională. Malformațiile precum trunchiul celiaco-mezenteric, dublarea sau absența trunchiului, sindromul ligamentului arcuat median și anevrismele celiace se asociază cu risc crescut de ischemie viscerală, hemoragie sau complicații în timpul procedurilor HPB și de transplant. Integrarea sistematică a imagisticii angiografice 3D în planificarea preoperatorie permite identificarea precoce a acestor variante, facilitând abordări individualizate și reducerea complicațiilor.

Concluzii: Variabilitatea trunchiului celiac este mai degrabă regula decât excepția și are impact direct asupra siguranței și rezultatelor în chirurgia abdominală superioară și radiologia intervențională. Cunoașterea detaliată a variantelor și malformațiilor trunchiului celiac, corelată cu

angiografia preoperatorie, trebuie să facă parte din evaluarea standard a pacienților cu patologie hepatopancreatobiliară sau vasculară viscerală.

Cuvinte-cheie: *trunchi celiac; variante anatomice; malformații vasculare; trunchi celiaco-mezenteric; sindromul ligamentului arcuat median; anevrism celiac.*

Summary

Objective: To summarize current evidence on anatomical variations and malformations of the celiac trunk, highlighting their clinical implications in hepatopancreatobiliary surgery, transplantation and interventional radiology.

Materials and Methods: Narrative review of the literature based on anatomical, angiographic and cross-sectional imaging (MDCT/CT angiography) studies describing prevalence, classification systems and clinical relevance of celiac trunk variations and malformations.

Results: Although the classic trifurcation pattern of the celiac trunk is most common, variants such as hepatosplenic and gastrosplenic trunks, celiac trunks with four or more branches, celiaco-mesenteric trunks and complete absence of the celiac trunk are not rare and may significantly alter surgical and interventional strategies. Malformations including celiaco-mesenteric trunk, duplication or absence of the celiac trunk, median arcuate ligament syndrome and celiac trunk aneurysms are associated with an increased risk of visceral ischemia, hemorrhage and intraoperative or peri-procedural complications in HPB surgery and liver transplantation. Systematic use of 3D angiographic imaging in preoperative planning allows early identification of these variants, enabling individualized approaches and reducing complication rates. **Conclusions:** Celiac trunk variability is the rule rather than the exception and has a direct impact on safety and outcomes in upper abdominal surgery and interventional radiology. Detailed knowledge of celiac trunk variations and malformations, combined with preoperative angiographic mapping, should be part of the standard evaluation of patients with hepatopancreatobiliary or visceral vascular pathology.

Keywords: *celiac trunk; anatomical variations; vascular malformations; celiaco-mesenteric trunk; median arcuate ligament syndrome; celiac aneurysm.*

Introducere

Trunchiul celiac (artera celiacă) este prima ramură arterială importantă a aortei abdominale, destinată vascularizării organelor derivatelor intestinului

anterior (foregut): esofagul distal, stomacul, duodenul proximal, ficatul, vezicula biliară, pancreasul și splina [1]. În mod clasic, trunchiul celiac are o lungime de 1–2 cm și se termină prin trifurcație – așa-numitul tripod al lui Haller – în trei ramuri terminale: artera gastrică stângă (AGS), artera hepatică comună (AHC) și artera splenică (AS). Acest tipar anatomic standard a fost descris pentru prima dată de Albrecht von Haller în 1756 (Tripus Halleri) și este considerat varianta normală întâlnită la majoritatea indivizilor. Totuși, cercetările anatomice din ultimul secol au evidențiat numeroase variații în configurarea trunchiului celiac, în ceea ce privește numărul și originea ramurilor sale, prezența unor trunchiuri arteriale comune cu artera mezenterică superioară sau alte artere, ori chiar absența sa completă [2]. Aceste variații rezultă din modul în care se remaniază vasele embrionare splanhnice ventrale și pot fi explicate embriologic prin persistența sau regresia anastomozelor longitudinale dintre patru rădăcini arteriale primordiale (rădăcinile celiace și mezenterice) descrise clasic de Tandler în 1904. Importanța practică a cunoașterii acestor variante este majoră pentru medicii chirurghi și radiologi intervenționiști: o configurație arterială neobișnuită poate influența tehnica operatorie, poate predispute la complicații (ischemie viscerală, sângerare) și necesită planificare preoperatorie atentă (ex. reconstrucții vasculare sau abordări alternative). În plus, anumite variante se asociază cu patologii specifice – de exemplu, compresia externă a trunchiului celiac de către ligamentul arcuat median sau apariția de anevrisme viscerale în prezența stenozelor celiace – ceea ce impune recunoașterea lor promptă pentru a preveni evoluția nefavorabilă [3].

Prevalența variațiilor anatomice ale trunchiului celiac este semnificativă, deși estimările diferă în funcție de metodologia studiilor (disecții vs. angiografie imagistică) și de criteriile de definire a “variației”. Studiile anatomice clasice raportau că trifurcația „normală” a trunchiului celiac apare la 60–90% dintre indivizi [10]. Ca exemplu, o analiză sistematică din 2013 realizată de Panagouli et al., pe baza a 984 de cazuri cumulate, a găsit trifurcația celiacă în 89% din cazuri, bifurcații în 8%, iar absența completă a trunchiului celiac (origine separată a celor trei artere) în 1%. Similar, Song et al. (2010) au raportat o incidență a anatomiei “clasice” de 89,1% la evaluarea a 5002 pacienți prin angiografie CT sau DSA. Studii imagistice moderne cu eșantioane foarte mari confirmă că variațiile celiace nu sunt rare: o meta-analiză MDCT din 2020 (Whitley et al.) pe peste 17.000 de subiecți a calculat o prevalență cumulată de 10,85% a trunchiurilor celiace variate (adică diferite

de trifurcația standard). Principalele tipuri de variații identificate în meta-analiză au fost: trunchi hepatoesplenic (artera hepatică comună și splenică cu origine comună, iar artera gastrică stângă separată) – 3,9%; trunchi gastroesplenic (artera gastrică stângă și splenică în comun, iar hepatică separată) – 3,5%; trunchi hepatogastric (arterele hepatică și gastrică împreună, splenică separată) – 0,24%; trunchi celiac-mezențeric (origine comună a trunchiului celiac și a arterei mezențerice superioare) – 0,46%; precum și configurații mai rare cum ar fi trunchiuri celiace cu patru ramuri (hepatoespleno-mezențeric 0,26% sau gastroespleno-mezențeric 0,07%) ori prezența unei anastomoze celiac-mezențerice persistente 0,1%. Aceste date subliniază că “variabilitatea este regula, nu excepția” în anatomia trunchiului celiac, impunând integrarea sistematică a imagisticii angiografice preoperatorii în chirurgia hepatopancreatobiliară modernă [4].

Scopul acestei revizuirii narative este de a sintetiza cunoașterea actuală privind variantele anatomice ale trunchiului celiac și malformațiile asociate, oferind o perspectivă didactică utilă practicienilor. Vom prezenta pe rând clasificările istorice ale variațiilor, date de prevalență din literatura anatomică și imagistică, implicațiile clinice majore ale configurațiilor atipice, precum și anomalii congenitale sau patologice ale trunchiului celiac (de exemplu, trunchiuri celiace comune cu artera mezențerică, dublarea sau absența trunchiului celiac, sindromul de compresie mediană, anevrisme celiace ș.a.). O bună cunoaștere a acestor aspecte anatomice și embriologice permite chirurgilor să anticipeze situațiile speciale și să reducă riscurile intraoperatorii, îmbunătățind astfel siguranța și eficacitatea procedurilor la nivelul abdomenului superior.

Material și metode

Clasificări și tipologii anatomice

Încă de la începutul secolului XX s-au propus mai multe clasificări pentru a sistematiza variațiile de ramificare ale trunchiului celiac. Una dintre primele clasificări a fost oferită de Lipshutz în 1917, care a descris 4 tipuri principale de configurare, bazate pe originea celor trei artere majore (AGS, AHC, AS). Conform acestei scheme: Tip I corespunde trifurcației normale (hepato-gastro-splenică); Tip II – trunchi hepatoesplenic (AHC și AS împreună, AGS separate direct din aortă); Tip III – trunchi gastroesplenic (AGS și AS împreună, AHC separată din aortă sau din artera mezențerică superioară); Tip IV – trunchi hepatogastric (AHC și AGS împreună, AS separată). Ulterior, anatomistul japonez Adachi (1928) a extins clasificarea la 6 tipuri, incluzând

și variații implicând artera mezenterică superioară (AMS). Adachi a enumerat variante precum: originea comună a trunchiului celiac cu AMS (trunchi celiaco-mezenteric), separarea completă a celor trei ramuri (absența trunchiului celiac propriu-zis) sau emiterea unei ramuri în plus (ex. artera hepatică stângă din AGS). În mod similar, chirurgul N. Michels a studiat extensiv vascularizația hepatică și a propus în 1955 o clasificare în 6 tipuri a ramificațiilor celiace, integrând și varianta cu origine comună celiaco-mezenterică [2]. Michels a realizat peste 200 de disecții, descriind și celebrul său sistem de 10 tipuri de variații ale arterelor hepatice (atât „înlocuite”, cât și accesorii) – lucrare de referință care evidențiază că anatomia hepatică clasică (AHC dă naștere la arterele hepatice dreaptă și stângă) este prezentă doar în 80% din cazuri, restul de 20% având diferite deviații [23]. Ulterior, Hiatt și colaboratorii (1994) au revizuit clasificarea hepatică pe baza a 1000 de cazuri angiografice, propunând o schemă simplificată în 6 tipuri [24]. Deși aceste clasificări ale arterelor hepatice (Michels/Hiatt) se concentrează pe modificările de origine ale arterelor hepatice (de exemplu, artera hepatică dreaptă „înlocuită” provenind din AMS – Michels tip III, cea mai frecventă variație, 11–21%; artera hepatică stângă „înlocuită” din AGS – Michels tip II, 4–10%; artere hepatice accesorii etc.), ele sunt strâns legate de variantele trunchiului celiac. De exemplu, o arteră hepatică comună care nu pornește din trunchiul celiac (dar din AMS) implică practic o configurare atipică a trunchiului celiac, care se reduce la un trunchi gastro-splenic (lipsindu-i ramura hepatică). Astfel, sistemele de clasificare a trunchiului celiac și a ramurilor sale hepatice se completează reciproc, oferind chirurgului o imagine de ansamblu asupra posibilelor trasee vasculare.

Progresele în imagistică au condus la identificarea unor noi tipare și la rafinarea clasificărilor existente. Uflacker a propus o clasificare angiografică în 8 tipuri, integrând atât variantele clasice (truncus hepato-splenic, gastrosplenic etc.), cât și trunchiul celiaco-mezenteric și origini atipice precum artera gastroduodenală din trunchiul celiac. Alte studii au sugerat subdiviziuni suplimentare, în special pentru cazurile în care trunchiul celiac emite artere suplimentare (frenice inferioare, artera colică medie etc.). De exemplu, în seria lui Pinal-García (2006), 26% dintre cazuri au prezentat „trunchiuri celiace extinse” cu 4 sau mai multe ramuri, clasificate în funcție de combinațiile de artere suplimentare (frenice inferioare, colice, pancreatice)[25]. Astfel, literatura actuală tinde să recunoască un spectru

continuu de variații, mai degrabă decât un număr fix de tipuri, ceea ce reflectă complexitatea reală a dezvoltării embrionare.

În practica clinică, chirurgii și radiologii nu memorează neapărat toate aceste clasificări, ci mai degrabă recunosc câteva tipare esențiale: trifurcație clasică, trunchiuri cu două ramuri, trunchiuri cu ramuri suplimentare și trunchiuri comune cu AMS. Pentru scopuri didactice, vom descrie în continuare aceste grupe principale de variante, subliniind implicațiile lor clinice.

Variante comune de ramificare

Trifurcația clasică (Tripod Haller) – trunchiul celiac se împarte simetric în AGS, AHC și AS. Este modelul considerat „normal” în majoritatea manualelor de anatomie. Din punct de vedere embriologic, această configurație se explică prin persistența completă a unei rădăcini celiace unice și regresia celor adiacente, astfel încât ramurile către stomac, ficat și splină se reunesc într-un trunchi comun scurt. Clinic, trifurcația clasică nu este lipsită de importanță: localizarea trunchiului celiac imediat sub hiatusul aortic îl face vulnerabil la compresia de către ligamentul arcuat median (discutată ulterior), iar ramurile sale pot fi sediul unor leziuni aterosclerotice sau disecții.

Bifurcația trunchiului celiac (doar două ramuri) – această categorie include situații în care trunchiul celiac se împarte doar în două artere principale, a treia având origine separată din aortă sau din alt vas. Exemple clasice sunt: trunchi hepatosplenic (AHC și AS în comun, AGS separată) sau trunchi gastrosplenic (AGS și AS în comun, AHC separată). În seria lui Song et al., trunchiul hepatosplenic a fost cea mai frecventă variație de acest tip. Semnificația clinică: la embolizările arterei hepatice sau splenice, este important de determinat dacă există un trunchi comun hepatosplenic, deoarece o intervenție pe una dintre ramuri poate influența fluxul în cealaltă (ex. risc de ischemie splenică la proceduri hepatice). De asemenea, în ligaturile chirurgicale ale arterelor splenice la pacienți cu hipertensiune portală, cunoașterea unui eventual trunchi hepatosplenic poate preveni lezarea accidentală a arterei hepatice comune.

Trunchiuri celiace cu ramuri suplimentare (variante de tip tetrafurcație sau penta-furcație): Trunchiul celiac poate emite, pe lângă cele trei ramuri principale, și alte artere: cel mai frecvent arterele frenice inferioare (stângă, dreaptă sau ambele), sau mai rar artera dorsală pancreatică, artera colică medie, artera hepatică accesorie, artere suprarenaliene etc.. Când există o a

patra ramură, se vorbește de tetrafurcație celiacă; dacă sunt cinci, de pentafurcație ș.a.m.d. Pinal-García a găsit tetrafurcații în 13% și pentafurcații în 13% din disecții, implicând preponderent arterele frenice. De asemenea, inferior arterele frenice inferioare originând din trunchiul celiac au fost raportate cu incidențe de la 8% până la 40% (depinde dacă ambele sau una singură). Semnificație clinică: cunoașterea acestor ramuri suplimentare este importantă mai ales la controlul hemoragiilor sau embolizări: de exemplu, sângerările esofagiene din varice pot fi alimentate de artera frenică inferioară stângă (dacă aceasta provine din celiac și dă ramuri esofagiene) – situație în care radiologul intervenționist trebuie să caute și această posibilă contribuție arterială [48]. De asemenea, la rezecțiile pancreatice cefalice extinse (procedura Appleby modificată – rezecție de trunchi celiac pentru tumori de corp pancreatic), existența unor colaterale precum artera pancreatică dorsală direct din celiac poate influența fluxul colateral către ficat. Chirurgii transplantei hepatice trebuie și ei să fie atenți: o arteră hepatică accesorie provenită din trunchiul celiac (de exemplu o arteră hepatică stângă accesorie din AGS – Michels tip V) va necesita reconstrucție separată dacă se păstrează lobul stâng la donor sau se transplantează lobul stâng [50].

Trunchi celiac comun cu artera mezenterică superioară (Trunchi celiaco-mezenteric, TCM): reprezintă o variantă în care trunchiul celiac și AMS au un trunchi comun de origine din aortă. Raportat cu o frecvență de 0,5–2,7% în diferite serii angiografice, TCM are semnificație clinică deosebită [28]. Embriologic, rezultă din persistența unei anastomoze longitudinale între rădăcinile celiace și mezenterice și regresia segmentelor intermediare. Din perspectiva chirurgului, TCM este important pentru că leziunile (stenoze, disecții, anevrisme) la acest nivel afectează simultan atât circulația celiacă (ficat, splină, stomac), cât și cea mezenterică (intestin subțire, colon proximal). De exemplu, rezecția unui anevrism de TCM sau intervențiile endovasculare (stentare) trebuie planificate astfel încât să mențină fluxul adecvat către ambele teritorii; altfel, pacientul poate dezvolta ischemie intestinală catastrofală. În transplantul hepatic, prezența unui TCM poate impune reconstrucții arteriale complexe, mai ales dacă se practică grefe segmentare sau split-liver și dacă există, concomitent, variații ale arterelor hepatice (ex. artere hepatice „înlocuite” din AMS sau AGS) [29].

Absența trunchiului celiac (origine separată a celor trei artere) este o altă variație importantă. În acest caz, AGS, AHC și AS pornesc separat din aortă sau din alte vase (ex. AHC din AMS, AGS din aortă și AS din aortă).

Frecvența acestei configurații este mică (sub 1% în majoritatea seriilor), dar semnificația sa este majoră pentru interpretarea imagistică și planificarea intervențiilor. De exemplu, la un pacient cu absență de trunchi celiac și arteră hepatică din AMS, ligatura sau ocluzia iatrogenă a AMS poate duce nu doar la ischemie intestinală, ci și la infarct hepatic. Radiologii trebuie să fie conștienți de aceste variante pentru a diferenția între „anomalii” reale și simple variante anatomice, deoarece acestea din urmă nu necesită tratament în absența simptomelor. Totuși, absența trunchiului celiac poate crea dificultăți la proceduri precum chemoembolizarea hepatică sau la interpretarea fluxurilor colaterale în caz de ocluzii arteriale proximale [30].

Anomalii congenitale și malformații ale trunchiului celiac

În această secțiune vom aborda anomaliile congenitale și afecțiunile patologice ale trunchiului celiac care depășesc simpla variabilitate anatomică și pot fi încadrate ca „malformații” sau „sindroame” cu relevanță clinică: trunchiul celiaco-mezenteric asociat cu alte defecte vasculare, dublarea trunchiului celiac, absența completă, precum și sindromul de compresie de către ligamentul arcuat median și anevrismele celiace. Aceste entități sunt rare, dar pot avea consecințe severe, fie prin ischemie viscerală, fie prin risc de ruptură sau hemoragie masivă. Pentru chirurgul pediatru și adult, precum și pentru radiologul intervenționist, este esențial să recunoască aceste situații, să le diferențieze de simple variante anatomice și să stabilească indicațiile corecte de tratament.

Dublarea trunchiului celiac este o malformație extrem de rară, în care există două trunchiuri celiace distincte, fiecare cu propriile ramuri. În puținele cazuri raportate, unul dintre trunchiuri poate da AHC și AGS, iar celălalt AS și eventual arterele frenice [52]. Embriologic, se presupune persistența a două rădăcini celiace separate, fără fuzionare completă. Din punct de vedere clinic, dublarea poate crea dificultăți la interpretarea angiografiilor și la intervențiile chirurgicale (de exemplu, ligatura unui singur trunchi poate să nu fie suficientă pentru controlul sângerării sau pentru excluderea unui anevrism).

Sindromul de compresie a trunchiului celiac (MALS)

Sindromul ligamentului arcuat median (MALS – Median Arcuate Ligament Syndrome), numit și Sindromul Dunbar sau compresia celiacă, reprezintă compresia extrinsecă a trunchiului celiac de către ligamentul arcuat median al diafragmului (un arc fibros al diafragmului care unește pilierii diafragmatici de o parte și de alta a aortei, formând hiatusul aortic). În mod normal, trunchiul celiac pornește la nivelul vertebrei T12, ușor sub

inserția ligamentului; la unii indivizi însă, trunchiul este situat mai superior (T11) sau ligamentul este mai jos, rezultând o compresie semnificativă în expir. Angiografic, se observă o îngustare a lumenului celiac proximal și un traiect “în cârlig” caracteristic. MALS afectează predominant femeii tinere și poate cauza dureri abdominale postprandiale, scădere ponderală, sufluri epigastrice. Diagnosticul se face prin excludere (simptomatologia este vagă) și prin evidențierea stenozei celiace la expir (ultrasunete Doppler sau CT angiografie dinamice). Semnificație clinică: compresia cronică a trunchiului celiac determină dezvoltarea circulației colaterale între artera mezenterică superioară și cea celiacă (prin arcadele pancreaticoduodenale), ceea ce protejează organele de ischemie în repaus. Însă, această circulație colaterală forțată poate duce la dilatarea și anevrismarea arterelor pancreaticoduodenale, care devin supuse unui flux crescut. În consecință, unii pacienți cu MALS pot prezenta complicații precum anevrisme ale arcadei pancreatice, cu risc de ruptură și hemoragie internă [59]. Un studiu recent (Wang et al., 2025) a arătat că pacienții vârstnici cu MALS netratat au incidență mai mare de astfel de anevrisme splahnice, subliniind necesitatea monitorizării imagistice și a eventualei decompresii chirurgicale la timp [60]. Tratamentul MALS constă în secționarea ligamentului arcuat (laparoscopic sau deschis) pentru a elibera compresia; dacă există și leziuni arteriale (stenoză fixă, anevrism), poate fi necesară reconstrucție vasculară (bypass celiac sau stent endovascular). Pentru chirurghi, este important de știut că MALS poate coexista cu variațiile anatomice: de pildă, la un pacient cu trunchi hepatosplenic, compresia celiacă va afecta în principal ficatul și splina, stomacul fiind crușat (flux direct din aortă prin AGS). Aceste detalii pot influența prezentarea clinică și strategia de revascularizare.

Anevrismele trunchiului celiac

Anevrismele trunchiului celiac (dilații anevrismale ale arterei celiace propriu-zise) reprezintă o patologie rară, dar periculoasă. Ele constituie doar 4% din totalul anevrismelor arterelor viscerale – fiind a patra cea mai frecventă locație după splenică, hepatică și mezenterică superioară [63]. Incidența în populație este estimată între 0,005–0,2%, cu mai puțin de 200 cazuri raportate în literatura medicală până în jurul anului 2000. Cauzele includ: degenerescența medială idiopatică (cel mai adesea), ateroscleroza, traumatismele, arterita (ex. Takayasu), fibrodysplasia, sau compresia cronică (MALS) ce schimbă hemodinamica. Majoritatea anevrismelor celiace sunt asimptomatice până la momentul catastrofal al rupturii, care se manifestă cu

dureri abdominale acute și hemoragie internă masivă – mortalitatea fiind foarte ridicată (80%+ dacă se rup). De aceea, conduita actuală recomandă tratament chirurgical sau endovascular electiv pentru anevrismele celiace cu diametrul peste 20 mm. Metodele includ: rezecție cu graft, ligatură cu bypass, sau coil embolization/stent-graft dacă anatomia permite. Goueffic et al. (2020) numeau aceste anevrisme “rare, dar înfricoșătoare”, deoarece deseori sunt descoperite tardiv, la dimensiuni mari, sau după ruptura în organul retroperitoneal. O particularitate este că, datorită colateralelor abundente, uneori anevrismele celiace rupte pot fi temporar tamponate de fluxul colateral (de exemplu prin circulația pancreaticoduodenală retrogradă), oferind o fereastră pentru intervenție de urgență – însă acest scenariu este imprevizibil. Considerații chirurgicale: atunci când se tratează un anevrism de trunchi celiac, trebuie evaluată atent anatomia variantă. Dacă există un TCM, trebuie protejată circulația mezenterică; dacă anevrismul implică originea hepatică, poate fi preferată reimplantarea separată a arterei hepatice. De asemenea, este esențială verificarea integrității ligamentului arcuat median – sunt cazuri în care MALS a stat la baza anevrismului (prin colaterale forțate), așa încât și secționarea ligamentului trebuie făcută pentru a scădea presiunea pe eventualele colaterale rămase [65].

Varianțe și malformații în contextul chirurgiei hepatopancreatobiliare și al transplantului

În chirurgia hepatopancreatobiliară (HPB), trunchiul celiac reprezintă „axul” de la care pornesc ramurile arteriale esențiale pentru perfuzia ficatului, stomacului, pancreasului și splinei. Variațiile de ramificare și malformațiile trunchiului celiac au consecințe directe asupra strategiilor de rezecție, reconstrucție și anastomoză. De exemplu, în rezecțiile pancreatice ce implică ligatura arterei splenice sau gastroduodenale, prezența unei artere hepatice drepte provenind din AMS (în contextul unui trunchi gastrosplenic) impune o atenție sporită pentru a evita ischemia lobului drept. La fel, în procedura Appleby (rezecția trunchiului celiac pentru tumori de corp pancreatic), fluxul arterial către ficat și stomac se bazează pe colateralele din AMS; în acest context, orice anomalie de trunchi celiac sau AMS poate compromite perfuzia postoperatorie.

În transplantul hepatic, cunoașterea variațiilor celiace și a arterelor hepatice asociate este crucială pentru selecția grefei și pentru reconstrucțiile arteriale. Arterele hepatice „înlocuite” (ex. artera hepatică stângă din AGS, artera hepatică dreaptă din AMS) sau arterele accesorii pot necesita

anastomoze multiple sau utilizarea unor grafturi interpozite. Dacă, pe lângă acestea, există și un trunchi celiaco-mezenteric sau alte malformații (dublare, absență de trunchi), complexitatea crește semnificativ. Unele centre recomandă evaluarea de rutină prin CT angiografie 3D pretransplant pentru a obține un „roadmap” complet al arborizării arteriale, reducând riscul de tromboze sau ischemii de grefă. De asemenea, în transplantul „split-liver” sau în grefele de la donatori vii, este esențial de stabilit dacă ramurile segmentare hepatice (ex. artera pentru segmentul IV) provin din trunchiul celiac prin artere accesorii sau din sistemul mezenteric [67].

În ansamblu, malformațiile trunchiului celiac sunt rare, dar au impact disproporționat asupra rezultatelor în chirurgia HPB și transplant. De aceea, ghidurile moderne insistă pe evaluarea preoperatorie angiografică detaliată, în special la pacienții cu factori de risc (intervenții anterioare, suspiciune de MALS, anevrisme viscerale, malformații congenitale vasculare) [68]. Pentru chirurgul pediatru, această abordare este la fel de valabilă: copiii cu malformații hepatobiliare, tumori sau malformații vasculare congenitale pot prezenta configurații celiace atipice, iar o planificare fără hartă vasculară completă poate fi periculoasă.

Impactul asupra radiologiei intervenționale

Radiologia intervențională s-a dezvoltat ca un pilon al tratamentului minim invaziv în afecțiunile vasculare și parenchimotoase ale organelor abdominale. În acest context, varianta de trunchi celiac poate dicta fezabilitatea și siguranța procedurilor precum chemoembolizarea, embolizarea de control al hemoragiilor, tratamentul anevrismelor sau al pseudoanevrismelor. De exemplu, în chemoembolizarea hepatocelularului, un trunchi hepatosplenic obligă radiologul să navigheze cu grijă cateterele pentru a evita embolizarea accidentală a splinei. De asemenea, prezența unui TCM poate complica abordurile, deoarece orice manevră în segmentul comun afectează simultan ambele teritorii arteriale.

O altă situație critică este tratamentul pseudoanevrismelor arterelor pancreaticoduodenale, care pot apărea secundar MALS sau în context de pancreatită. În aceste cazuri, fluxul colateral intens prin arcada pancreaticoduodenală poate face dificilă excluderea completă a pseudoanevrismului fără a compromite perfuzia intestinală. Cunoașterea exactă a configurației celiace și mezenterice (inclusiv existența unui TCM, a unor trunchiuri gastrosplenice sau hepatosplenice, a unor colaterale din AMS către celiac) permite alegerea corectă a site-urilor de coilizare sau de stentare.

Studiile recente sugerează că integrarea imaginilor CT 3D cu reconstrucții volumetrice și „pictorial review” ale variantelor arteriale în protocoalele de radiologie intervențională reduce semnificativ rata de complicații [70].

Chirurgia laparoscopică și robotică: cunoașterea variațiilor devine tot mai importantă pe măsură ce chirurgia minim invazivă câștigă teren. Lipsa feedback-ului tactil și unghiurile de abord limitate fac ca reperele anatomice vizuale să fie cruciale. Un exemplu este colecistectomia laparoscopică: deși axul celiac este mai la distanță, prezența unei artere hepatice drepte anormale (care trece anterior prin triunghiul Calot – variantă „cystic artery originating from SMA”) ar putea duce la secționarea ei accidentală în confuzie cu artera cistică [49]. Astfel de erori pot fi dezastruoase (ischemie hepatică lob drept). În era imagisticii moderne, se discută despre realizarea de „roadmap” 3D din scanări CT integrate pe ecranele sistemelor robotice, tocmai pentru a ghida disecția vasculară conform anatomiei individuale.

Perspective didactice și de cercetare

În lumina acestor aspecte, instituțiile mari au implementat practica standard de a efectua CT angiografie cu reconstrucții 3D la pacienții programați pentru intervenții majore în sfera HPB sau transplant. Acest „mapping” preoperator nu doar identifică variațiile celiace, ci permite și planificarea etapizată a unei eventuale abordări hibride (de exemplu, embolizare preoperatorie urmată de rezecție chirurgicală). Pe măsură ce tehnologia de imagistică avansează (CT multi-detector de înaltă rezoluție, RMN perfuzional, imagistică intraoperatorie), se preconizează că descrierile anatomice vor deveni și mai fine, iar clasificările vor fi actualizate pentru a integra atât aspectele morfologice, cât și cele funcționale (flux, reactivitate la stres, colaterale dinamice) [71].

Un aspect didactic remarcabil este că studiul trunchiului celiac oferă un exemplu ideal de intersecție între anatomie, embriologie, fiziopatologie și clinică. Pentru studenți și rezidenți, înțelegerea acestor conexiuni – de la dezvoltarea embrionară a vaselor splanhnice, la variabilitatea lor anatomică și până la implicațiile în diverse patologii – contribuie la formarea unei gândiri integrate. În plus, trunchiul celiac este frecvent studiat în cadrul cursurilor de anatomie imagistică, unde reconstrucțiile 3D și studiile de tip „pictorial review” ajută la fixarea noțiunilor. Pentru chirurgii în formare, familiarizarea cu principalele variante (trifurcație clasică, trunchiuri bifurcate, TCM, absența trunchiului, ramuri suplimentare) ar trebui să facă parte din curriculum-ul obligatoriu.

Trunchiul celiac reprezintă un centru vascular major al abdomenului superior și un exemplu paradigmatic de variabilitate anatomică cu impact clinic. De la clasificările lui Lipshutz, Adachi și Michels până la meta-analizele MDCT recente, literatura arată constant că nu există un „singur model” valabil pentru toți pacienții. Variațiile de ramificare și malformațiile (TCM, absența trunchiului, anevrisme, MALS) pot transforma intervenții aparent standard în proceduri cu risc înalt dacă nu sunt recunoscute la timp. Integrarea imagisticii angiografice avansate, colaborarea strânsă între chirurghi și radiologi și abordarea interdisciplinară a cazurilor complexe reprezintă cheia pentru reducerea complicațiilor.

Concluzii

1. **Trunchiul celiac prezintă o variabilitate anatomică considerabilă**, trifurcația clasică în artera gastrică stângă, artera hepatică comună și artera splenică reprezentând doar modelul cel mai frecvent, nu singurul tipar posibil. Variantele de tip trunchi hepatosplenic, gastrosplenic, tetrafurcație sau pentafurcație, trunchi celiaco-mezenteric sau absența trunchiului celiac sunt suficient de frecvente pentru a avea relevanță clinică de rutină.
2. **Malformațiile trunchiului celiac – precum trunchiul celiaco-mezenteric, dublarea trunchiului, absența completă, sindromul ligamentului arcuat median și anevrismele celiace – pot genera consecințe hemodinamice și clinice severe**, de la ischemie viscerală până la hemoragie catastrofală prin ruptura anevrismelor. Aceste entități necesită recunoaștere precoce și, în anumite cazuri, intervenție chirurgicală sau endovasculară profilactică.
3. **În chirurgia hepatopancreatobiliară și în transplantul hepatic, cunoașterea detaliată a anatomiei celiace și a variațiilor arterelor hepatice este indispensabilă** pentru planificarea corectă a rezecțiilor, reconstrucțiilor vasculare și anastomozelor. Ignorarea acestor particularități poate duce la ischemie hepatică, complicații biliare și eșec de greafă.
4. **Abordarea modernă a pacientului cu patologie hepatopancreatobiliară sau vasculară viscerală trebuie să includă sistematic evaluarea imagistică angiografică a trunchiului celiac**, mai ales în prezența factorilor de risc (intervenții anterioare, suspiciune de MALS, anevrisme viscerale, malformații congenitale). Această

„hartă vasculară” preoperatorie este esențială pentru adaptarea strategiei terapeutice la anatomia individuală.

5. **Din perspectivă didactică, trunchiul celiac reprezintă un model exemplu de legătură între embriologie, anatomie și clinică, iar integrarea sa în formarea studenților, rezidenților și chirurgilor (inclusiv prin imagistică 3D și revizuiți narative ilustrate) contribuie la creșterea siguranței actului chirurgical și intervențional.**
6. În ansamblu, această revizuire narativă subliniază faptul că variabilitatea trunchiului celiac nu este o curiozitate anatomică, ci un element central al planificării și execuției procedurilor la nivelul abdomenului superior. **Pentru chirurgul și radiologul contemporan, familiarizarea cu aceste variante și malformații, coroborată cu utilizarea angiografiei moderne, trebuie să devină parte integrantă a standardului de îngrijire.**

Bibliografie:

1. Michels NA. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. Am J Surg. 1966;112(3):337-347.
2. Hiatt JR, Gabbay J, Busuttil RW. Surgical anatomy of the hepatic arteries in 1000 cases. Ann Surg. 1994;220(1):50-52.
3. Lipshutz B. A composite study of the coeliac axis artery in 250 cadavers. Ann Surg. 1917;65(2):159-169.
4. Adachi B. Das Arteriensystem der Japaner. Kyoto: Verlag der Kaiserlich-Japanischen Universität zu Kyoto; 1928. Vol. II, p. 18-71.
5. Michels NA. The hepatic, cystic and retro-duodenal arteries and their relations to the biliary ducts. Ann Surg. 1951;133(4):503-524.
6. Panagouli E, Venieratos D, Lolis E, Skandalakis P. Variations in the anatomy of the celiac trunk: a systematic review and clinical implications. Ann Anat. 2013;195(6):501-511.
7. Song SY, Chung JW, Yin YH, Jae HJ, Kim HC, et al. Celiac axis and common hepatic artery variations in 5002 patients: systematic analysis with spiral CT and DSA. Radiology. 2010;255(1):278-288.
8. Vougiadiotis I, Karampelias V, Chrysikos D, Antonopoulos I, Sofidis G, Troupis T, et al. Anatomical variations of celiac trunk and its branches: a systematic review with clinical implications. Acta Med Acad. 2023;52(2):134-141.
9. Ethiraj D, Kalyanasundaram S, Indiran V, et al. Newly proposed classification of celiac artery variations based on embryology and correlation with computed tomography angiography. Pol J Radiol. 2022;87:e563-e573.
10. Goueffic Y, Delsart P, Lareyre F, et al. Celiac Artery Aneurysms: A Critical Reappraisal of a Rare Entity. Ann Vasc Surg. 2020;64:315-325.

11. Yamaki K, Tanaka N, Matsushima T, et al. Double celiac trunk: a case report and review of the literature. *Clin Anat.* 1995;8(6):408-412.
12. Whitley A, Oliverius M, Kocián P, et al. Variations of the celiac trunk and hepatic arteries: a systematic review with surgical correlations. *Clin Anat.* 2020;33(8):1249-1262.
13. Abduwani A, Al-Saadi I, Al-Hajri M, Das S. Radiological Study of Celiac Trunk Variations and Their Clinical Significance in an Omani Population. *Appl Sci.* 2024;14(24):12033.
14. Malviya KK, Verma A, Nayak AK, et al. Unraveling variations in celiac trunk anatomy and its branches in a North Indian population: a CT angiographic study with clinical implications in the upper abdominal region. *Cureus.* 2021;13(12):e20381.
15. Kumar P, Singh A, Triveni GS, et al. Celiac trunk arterial variations and their clinical implications: pictorial review (MDCT). *Pol J Radiol.* 2025 (in press).
16. Topalova KP, Petleshkova TD, Novakov SS. Celiac trunk variations and their clinical significance: a CT angiography study. *Folia Med (Plovdiv).* 2025;67(5):e155235.
17. Cakmak O, Güler I, Yoldas A, et al. Variations of the celiac trunk and its branches: multidetector computed tomography findings and clinical importance. *Surg Radiol Anat.* 2021;43(2):197-205.
18. Iacob N, Bordei P. An anatomical study of celiac trunk and its branches. *Morphologie.* 2018;102(336):5-12.
19. Santos PVA, Barbosa AB, Targino VA, et al. Anatomical variations of the celiac trunk: a systematic review. *Radiol Bras.* 2018;51(3):170-176.
20. Mehta V, Arora J, Suri RK, et al. Celiac trunk and its branches: anatomical variations and clinical implications. *Clin Anat.* 2010;23(6):689-698.
21. Covey AM, Brody LA, Maluccio MA, Getrajdman GI, Brown KT. Variant hepatic arterial anatomy revisited: digital subtraction angiography performed in 600 patients. *Radiology.* 2002;224(2):542-547.
22. Sureka B, Mittal MK, Mittal A, et al. Variations of celiac axis, common hepatic artery and its branches in 600 patients. *Indian J Radiol Imaging.* 2013;23(3):223-233.
23. Ugurel MS, Battal B, Bozlar U, et al. Anatomical variations of hepatic arterial system, coeliac trunk and renal arteries: an analysis with multidetector CT angiography. *Br J Radiol.* 2010;83(992):661-667.
24. Ilijevski N, Nikolic D, Zivkovic M, et al. Clinical importance of celiac trunk variations and collateral circulation in upper abdominal surgery: a review. *Srp Arh Celok Lek.* 2013;141(11-12):756-761.
25. Pinal-García DF, Nuno-Guzmán CM, Gonzalez-Gonzalez ME, Ibarra-Hurtado TR. The celiac trunk and its branches: anatomical variations and clinical implications. *Int J Morphol.* 2018;36(2):698-704.

26. Hu H, Lin X, Wang W, et al. Anatomical variations of the celiac trunk and superior mesenteric artery: a CT angiographic study and review. *Surg Radiol Anat.* 2020;42(4):409-418.
27. Tandler J. Über die Varietäten der Arteria coeliaca und deren Entwicklung. *Anat Hefte.* 1904;25:473-500.
28. Yi SQ, Terayama H, Naito M, et al. Celiacomesenteric trunk and its significance in abdominal surgery: a review. *Clin Anat.* 2008;21(4):303-310.
29. Songür A, Toktaş M, Yılmaz M, et al. Celiaco-mesenteric trunk: report of two cases and review of the literature. *Surg Radiol Anat.* 2013;35(8):731-735.
30. Özgüner G, Sulak O, Bozlar U, et al. Absent celiac trunk and unusual arterial anatomy of the upper abdominal organs: case report and review of the literature. *Surg Radiol Anat.* 2010;32(10):979-983.
31. Hasegawa T, Tsuchiya R, Watanabe Y, et al. The Main Anatomic Variations of the Hepatic Artery and Their Importance in Surgical Practice: Review of the Literature. *Hepatogastroenterology.* 1992;39(1):14-19.
32. Sukumaran TT, Koshy JM, Paul AS, et al. Anatomical variations of the celiac trunk and its branches in a South Indian population: multidetector CT angiographic study. *Anat Cell Biol.* 2022;55(3):231-240.
33. Wu X, Chen H, Li J, et al. A rare hepatic artery variant and its surgical implications: a case report and literature review. *Radiol Case Rep.* 2022;17(8):3025-3030.
34. Samuolyte A, Lukšaitė-Lukšė I. Anatomical variations of hepatic artery and celiac trunk in liver transplantation: a systematic review. *Medicina (Kaunas).* 2025;61(1):126.
35. Noura MA, Abdelhafiz RM, Eldesoky I, et al. Anatomical variations of the celiac trunk in Egyptian patients based on CTA (2018–2023 cohort). *Med J Cairo Univ.* 2024;92(1):359-368.
36. Küçükçiloğlu Y, Senturk A, Arda K, et al. Clinical implications of anatomical variations of the celiac trunk in abdominal imaging: a CT-based study. *Cyprus J Med Sci.* 2025;10(3):722-728.
37. Doustmohammadi M, Heidari Z, Mahmoudzadeh-Sagheb H, et al. Anatomical variations of the celiac trunk and superior mesenteric artery in an Iranian population: MDCT angiographic study. *Anat Sci Int.* 2023;98(3):214-224.
38. Khanduri S, Shah G, Chauhan AK, et al. Celiac trunk in a North Indian population: anatomical variations and clinical relevance – a CT cross-sectional study. *J Clin Images Med Case Rep.* 2025;6(6):3619.
39. Wang Y, Moualla D, Hannah J, et al. Complications of Median Arcuate Ligament Syndrome: a systematic review. *Ann Med.* 2025;57(1):103-115.
40. Roșu A, Lazăroiu AM, Lăcătuș AE, et al. Variațiile anatomice ale trunchiului celiac și implicațiile lor clinice – studiu CT. *Rev Rom Anat Funct Clin Macro Micro Antropol.* 2024;23(1):5-13.

ROLUL EXAMENULUI FIZIC ÎN DIAGNOSTICUL MALFORMAȚIILOR ANORECTALE. EXPERIENȚA CLINICII PENTRU ULTIMII 6 ANI

Boian Veaceslav^{1,2}, **Draganel Andrei**^{1,2}, **Utchina Olesia**^{1,2},
Boian Ecaterina¹, **Ana Maria Scurtu**^{3,4}, **Alice Grudnicki**⁵

¹ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Centrul Național Științifico-Practic de
Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Laboratorul Științific de
Corecție Chirurgicală a Viciilor Congenitale la Copii

³ UMF „Grigore T. Popa”, Iași, România

⁴ Secția Clinică Chirurgie pediatrică I, Spitalul Clinic de Urgență pentru
Copii „Sf. Maria”, Iași, România

⁵ Disciplina de Pediatrie, UMF „Grigore T. Popa”, Iași, Clinică II-a
Pediatrie, Spital „Sf. Maria”, Iași, România

Rezumat

Malformațiile anorectale (MAR) sunt anomalii congenitale rare, cu impact funcțional semnificativ, la care diagnosticul precoce este esențial. Studiul a avut ca scop evaluarea rolului examenului clinic perineal în depistarea timpurie a MAR. Au fost analizați 71 de nou-născuți și sugari diagnosticați cu MAR în perioada 2018–2024. Diagnosticul precoce a fost stabilit în 54,9% din cazuri, în timp ce 45,1% au prezentat diagnostic tardiv, în special din cauza formelor atipice, precum transpoziția anală anterioară și fistulele recto-perineale sau recto-vestibulare. Aplicarea sistematică a unui algoritm standardizat de examinare perineală, incluzând indicele poziției anale și evaluarea sfincteriană, reduce semnificativ erorile diagnostice și optimizează conduita chirurgicală. Examenul fizic atent al regiunii perineale rămâne o etapă-esențială în diagnosticul MAR.

Cuvinte cheie: *Malformație anorectală, Diagnostic tardiv, Examen perineal.*

Abstract

Anorectal malformations (ARM) are rare congenital anomalies with significant functional impact, for which early diagnosis was essential. This study aimed to evaluate the role of clinical perineal examination in the early detection of ARM. A total of 71 neonates and infants diagnosed with ARM between 2018 and 2024 were analyzed. Early diagnosis was established in

54.9% of cases, while 45.1% presented with delayed diagnosis, mainly due to atypical forms such as anterior anal transposition and rectoperineal or rectovestibular fistulas. The systematic application of a standardized perineal examination algorithm, including the anal position index and sphincter assessment, significantly reduced diagnostic errors and optimized surgical management. Careful physical examination of the perineal region remained a key step in the diagnosis of ARM.

Introducere.

Continuitatea speciei umane și reproducerea este un proces vital, iar nașterea unei generații sănătoase este și mai important. Din păcate, în procesul ontogenetic pot interveni diferiți factori teratogeni care să provoace anumite anomalii de dezvoltare. Una dintre multitudinea malformațiilor congenitale existente sunt malformațiile anorectale (MAR), care reprezintă un spectru larg de afecțiuni, caracterizate prin tulburări în dezvoltarea anusului, rectului și a structurilor neuromusculare pelviene în perioada prenatală. MAR sunt un grup de boli congenitale rare, cu o incidență estimată între 1:4000 și 1:5000 de nou-născuți vii [1, 2, 3].

Cu toate că posibilitățile tehnico-științifice permit diagnosticarea precoce, antenatală, a acestor anomalii, rata acestora este extrem de mică, depistându-se malformațiile anorectale doar după nașterea copilului [1]. Diagnosticul prenatal este adesea incomplet și dificil.

Deși vizualizarea semnelor precum Semnul Țintă Anal (ATS) prin ultrasunete este fezabilă și poate ajuta la detectarea subtipurilor mai puțin severe de MAR, acuratețea diagnostică a metodelor prenatale este considerată scăzută, iar diagnosticul definitiv se obține, de obicei, la naștere, prin inspecția perineală [4, 5].

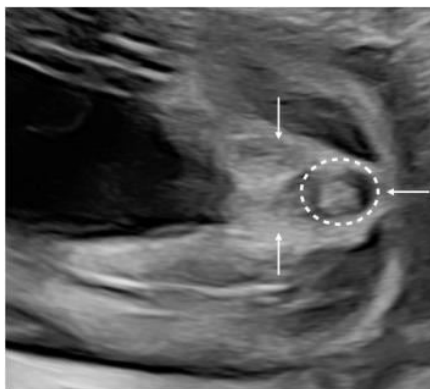


Figura 1 Imagine ecografică fetală 2D, în modul grayscale, a „semnului de țintă” în secțiunea tangentială a perineului.

Viciile congenitale ale zonei ano-rectale sunt o provocare pentru întreg sistemul medical, dar și familia pacientului, prin impactul funcțional, psiho-emoțional și socio-economic pe termen lung [6].

MAR sunt o afecțiune multisistemică, iar anomaliile asociate sunt comune, afectând aproximativ 65% dintre pacienți, inclusiv în loturile analizate anterior în cadrul clinicii noastre, unde asocierea VACTERL a fost identificată într-un procent semnificativ [1,7].

Fiecare nou-născut, conform protocolului și algoritmului de examinare neonatologică, este evaluat minuțios pe organe și sisteme cu acordarea inițială a scorului APGAR, apoi asemenea unui checklist toate sistemele și identificarea tuturor anomaliilor de dezvoltare existente. Din fericire, marea majoritate a copiilor se nasc perfect sănătoși, iar experiența în situațiile cu malformații congenitale rare este mică, ceea ce adeseori conduce spre omiterea diagnosticării unor anumite tipuri de malformații congenitale ale zonei ano-rectale. În malformațiile congenitale la nou-născuți, una dintre problemele esențiale cu care se confruntă chirurgul pediatru este identificarea precoce a viciului anatomic[8]. Inspecția perineală atentă la naștere este considerată punctul cheie în identificarea ARM [3, 4].

Cu toate acestea, s-a recunoscut că diagnosticul de MAR poate fi omis sau întârziat, ducând la morbiditate și mortalitate înaltă în rândul nou-năsuților. Studiile arată că aproape un sfert (22% - 25%) dintre sugarii cu MAR pot fi diagnosticați târziu. Diagnosticul întârziat este definit, în general, ca fiind cel stabilit după 24, 48 sau chiar 72 de ore de la naștere, conform diferitor surse de literatură [9].

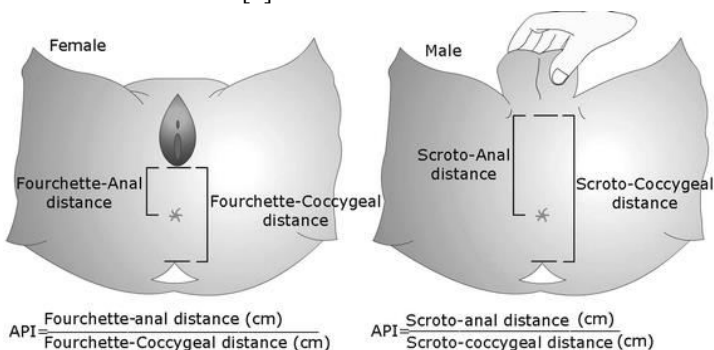


Figura 2 Indicele poziției anale. Núñez-Ramos, R., Fabbro, M.A., González-Velasco, M. et al. Determination of the anal position in newborns and in children with chronic constipation: comparative study in two European healthcare centres. *Pediatr Surg Int* 27, 1111

În acest context, explorarea regiunii perineale are o valoare diagnostică deosebită, permițând diferențierea formelor normale de cele patologice. Totodată în contextul examinării fizice, determinarea indicelui poziției anale (IPA), în care orificiul anal este aparent normal dezvoltat însă acesta este poziționat vicios, cu transpoziție anterioară sau posterioară, care ulterior se v-a manifesta prin colostază proctogenă subdiagnosticată [10].

Întârzierea stabilirii diagnosticului sau a managementului crește complicațiile chirurgicale și funcționale pentru pacient [11]. Un diagnostic tardiv poate conduce la scăderea calității vieții (QoL) și a rezultatelor funcționale pe termen lung, în special incontinența fecală [2]. Gama variată a malformațiilor ano-rectale și aparența acestora ca structuri anatomice normale sunt cauza cea mai frecventă de întârziere a diagnosticării. Anomaliile cu o deschidere perineală vizibilă spre exemplu, sunt mai predispuse să fie ratate, deoarece prezența meconiului poate fi interpretată greșit ca normală de către personalul medical.

Scopul: Aprecierea valorii diferențial diagnostice a inspecției loco-regionale a regiunii perineale la copiii cu malformații ano-rectale, pentru depistarea precoce a acestora.

Materiale și metode:

Studiul a fost realizat în cadrul Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, instituție terțiară cu adresabilitate națională în domeniul chirurgiei neonatale și pediatrice. În perioada ianuarie 2018 – decembrie 2024, au fost incluși în analiză 71 de nou-născuți și sugari diagnosticați primar cu MAR. Prelucrarea statistică a fost efectuată prin Microsoft Excel. Datele au fost colectate retrospectiv și prospectiv din Sistemul informațional automatizat „Asistența medicală spitalicească” (SIAAMS) din fișele de observație. Pentru fiecare pacient au fost analizate variabile precum:

- sexul și vârsta la diagnostic,
- tipul anatomic al MAR conform clasificării Krickenbeck,
- prezența sau absența fistulelor,
- timpul scurs până la stabilirea diagnosticului,
- metodele de evaluare utilizate,
- conduita terapeutică inițială.

Conform clasificării Krickenbeck, formele cele mai frecvente au fost:

- fistula recto-perineală – 24 cazuri (33,33%),
- fistula recto-vestibulară (FRV) – 14 cazuri (19,44%).

Au fost analizate și forme precum transpoziția anală anterioară, fistulele „in situs”, și alte prezentări atipice.

Pentru stabilirea diagnosticului și evitarea erorilor de apreciere, toți pacienții au fost supuși unui algoritm standardizat, care a inclus:

1. Examinarea obiectivă, completă a regiunii perineale, cu aprecierea poziției orificiului anal raportat la perineu (Indicele poziției orificiului anal – Anal Position Index).

2. Cartografierea sfîcterului anal extern, prin inspecție și palpare bimanuală, pentru identificarea centrării mușchiului în jurul orificiului anal sau al fistulei.

3. Calibrarea orificiului anal sau a fistulei cu dilatatoare calibrate (Hegar), etapă necesară pentru aprecierea diametrului funcțional și a eventualei stenozații.

4. Evaluarea asocierilor malformative posibile în cadrul spectrului VACTERL, atunci când a fost cazul (ecografie abdominală, ecocardiografie, radiografie coloană vertebrală, screening ultrasonografic renal). Pentru fiecare variabilă au fost calculate frecvențele absolute și relative. Rezultatele au fost interpretate comparativ între grupul cu diagnostic precoce și grupul cu diagnostic tardiv. Din cauza volumului relativ mic al eșantionului și a caracterului descriptiv al studiului, nu s-au aplicat testele inferențiale, considerându-se clinic relevante diferențele procentuale $\geq 10\%$ între grupuri. Totodată prezentăm cazul clinic al unui pacient de sex masculin, D., de 3 ani, care s-a adresat primar în cadrul Institutului Mamei și Copilului, Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, cu un tablou clinic sugestiv pentru obstrucție intestinală și fecalare.

Rezultate și discuții

Analiza datelor a evidențiat faptul că diagnosticul clinic precoce (în primele 24 de ore după naștere) a fost stabilit în 54,9% dintre cazuri. Totuși, un procent semnificativ – 45,1% dintre nou-născuți – au prezentat retard diagnostic, cu stabilirea tardivă a formei anatomice de MAR după depășirea intervalului neonatal imediat.

Cauzele diagnosticului întârziat au fost corelate cu:

- transpoziția anală anterioară, caracterizată prin orificiu aparent prezent, dar situat anterior față de poziția normală;
- fistulele recto-perineale, care pot fi interpretate în mod eronat ca un anus permeabil;

- fistulele „in situs” sau fistulele de calibru mic, ce pot simula un orificiu anal normal;
- fistulele recto-vestibulare (FRV), adesea confundate cu secreții vaginale fiziologice;
- anomaliile sacro-cocigiene asociate, care pot complica examinarea anatomiei planșeului perineal.

Copiii cu diagnostic tardiv au prezentat o probabilitate mai mare de complicații precoce precum dificultăți de eliminare a meconiului, distensie abdominală, enterocolită și necesitatea unor investigații imagistice suplimentare.

Studiul nostru subliniază că principala cauză a erorilor diagnostice este examinarea insuficient de detaliată a perineului în perioada neonatală imediată. Aplicarea sistematică a algoritmului standardizat — cu includerea AP-Index, cartografierii sfincferiene și calibrării fistulei/orificiului anal — s-a dovedit a fi esențială pentru reducerea acestor erori și pentru orientarea corectă a tratamentului chirurgical (PSARP, anoplastie perineală simplă, colostomie când este necesar).

Pacientul D., 3 ani, se spitalizează în mod urgent în secția de chirurgie generală a IMSP IMșiC, CNSPCP „Natalia Gheorghiu”, cu acuzele la internare: incontinența materiilor fecale, lipsa scaunului de aproximativ 7 zile, disconfort abdominal periodic. Se consideră, din spusele mamei, bolnav de la vârsta de 10 luni, când mama a observat scăderea frecvenței defecațiilor, la 2-3 zile, disconfort la momentul expulziei bolului fecal, dificultăți. Examenul primar decelează meteorism abdominal, abdomenul asimetric, cu bombare pe etajul inferior. La palparea superficială



rezistență musculară nu s-a determinat. La palparea profundă, în cavitatea abdominală s-au identificat niște formațiuni intra-abdominale dure, imobile. S-a efectuat inspecția perineului unde s-a apreciat lipsa orificiului anal, prezența doar a unei fistule recto-perineale, permeabilă pentru cateter Nelaton N16. La introducerea sondei ea butona într-un fecalom, dur, masiv. A fost examinat clinic și paraclinic pentru a exclude VACTERL asociația. S-a efectuat ultrasonografia organelor intra-abdominale unde s-a determinat conținut dur în lumenul intestinal, începând cu ampula rectală și continuând până la nivel supraumbilical. Copilul a fost pregătit preoperator, a primit tratament sindromal, a fost efectuată dezinpacția colonică, și pe un fondal pregătit s-a intervenit chirurgical în mod programat.



S-a efectuat ano-rectoplastia cu anestezie generală prin procedeu Hendren. Starea postoperatorie cu o evoluție pozitivă. În stare satisfăcătoare a fost externat la domiciliu. Urmează să se prezinte la follow-up după o lună, pentru aprecierea gradului de cicatrizare, cartografiere, determinarea elasticității inelului anal nou-format.

Concluzii: Examinarea obiectivă locoregională complexă a regiunii perineale, efectuată imediat în perioada postnatală, ne permite diferențierea clară între un anus fiziologic și formele anormale ale malformațiilor ano-rectale, precum și identificarea formelor ușoare sau atipice ale acestora.

Bibliografie:

1. Hakalmaz AE, Topuzlu Tekant G. Anorectal Malformations and Late-Term Problems. *Turk Arch Pediatr.* 2023 Nov;58(6):572-579. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2023.23090. PMID: 37584470; PMCID: PMC10724790.
2. Pelizzo G, Canonica CPM, Destro F, Meroni M, Rizzo D, Canazza L, Selvaggio GGO, Durante E, Zuccotti G, Calcaterra V. Anorectal Malformations: Ideal Surgery Timing to Reduce Incontinence and Optimize QoL. *Children (Basel).* 2023 Feb 18;10(2):404. doi: 10.3390/children10020404. PMID: 36832533; PMCID: PMC9955681.
3. Perveen S, Ali S, Jabbar A, Fatima B. Place & Person involved in delivery: Factors leading to delay in diagnosis of Anorectal Malformation in Newborns.

4. Gosemann JH, Irvine W, Mantzios K, de Blaauw I, Sloots CEJ, Aminoff D, Schwarzer N, Miserez M, Schmiedecke E, Stenström P, Iacobelli BD, Cretolle C, Midrio P, Cascio S, IACS group, Lacher M; ERN eUROGEN. ERN eUROGEN Clinical Practice Guideline on Anorectal Malformations (ARM): Adapted from the Dutch Quality Standard for Anorectal Malformations. August 2025. Available from: <https://eurogen-ern.eu/wp-content/uploads/2025/08/ERN-eUROGEN-CPG-on-ARM-Combined-Document-FINAL-2025-08-19.pdf>
5. Hsuan Ko, Yu-Ching Chou, Ksenia Olisova, Tung-Yao Chang, A practical method for prenatal diagnosis of anal atresia by second trimester ultrasound screening - A retrospective study, *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 62, Issue 6, 2023, Pages 884-890, ISSN 1028-4559, <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2023.08.004>.
6. Utchina, O., Boian, V., Draganel, A. (2024). Analiza conceptelor și strategiilor în tratamentul medico-chirurgical al malformațiilor anorectale la copii (review-ul literaturii). *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*, 73(2), 99-105., <https://doi.org/10.52673/18570461.24.2-73.10>
7. Utchina, O., Boian, V., Draganel, A. (2025). Malformații ano-rectale în componentul vacterl asociației. In *Anomaliile congenitale și afecțiunile chirurgicale la copii. Probleme. Perspective* (pp. 129-135).
8. Davidson J, Zaparackaite I, Holbrook C, Thakkar H. Late diagnosis of anorectal malformation: how good is good enough? *Pediatr Surg Int*. 2024 Jul 5;40(1):175. doi: 10.1007/s00383-024-05765-2. PMID: 38967790; PMCID: PMC11226497.
9. Murthi GVS, McEwan T, Walker GM, Bustani P. Missed or delayed diagnosis of anorectal malformations: a review of the literature, current training and practice in the UK in relation to detection via the NIPE programme. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2023 Dec 15;109(1):4-9. doi: 10.1136/archdischild-2022-324667. PMID: 36732046.
10. Salim A, Kanwal M, Haji Z, et al. (September 13, 2023) Determination of Normal Anal Position Using the Anal Position Index in Pakistani Neonates. *Cureus* 15(9): e45144. doi:10.7759/cureus.45144
11. Sinha SK, Kanojia RP, Wakhlu A, Rawat JD, Kureel SN, Tandon RK. Delayed presentation of anorectal malformations. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2008 Apr;13(2):64-8. doi: 10.4103/0971-9261.43023. PMID: 20011470; PMCID: PMC2788449.

FACTORI DE PROGNOSTIC ÎN SEPSISUL CHIRURGICAL LA COPII

**Catrinescu Aliona^{1,2}, Patrașcanu Emilia⁴, Jana Bernic^{1,2}, Ala Donos^{1,3},
Lidia Dolghier^{1,2}, Ludmila Chiriac^{1,2}**

¹ *IMSP Institutul Mamei și Copilului, Centrul Național Științifico-Practic de
Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”*

² *IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia
Gheorghiu”*

³ *IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Departamentul Pediatrie*

⁴ *Șef lucrări, UMF „Grigore T. Popa”, Disciplina Anestezie Terapie
Intensivă, medic primar ATI, Institutul Regional de Oncologie,
Iași, România*

Introducere: Sepsisul este o cauză majoră a mortalității infantile, reprezentând 19 % din decesele globale. Incidența cea mai mare este la copiii < 5 ani. Diagnosticul rapid și clasificarea severității sunt cruciale . Scoruri precum SOFA și PRISM sunt folosite pentru evaluare . RDW este un marker simplu și accesibil.

Diagnosticul precoce al sepsisului și severității sale este esențial pentru managementul rapid pentru a îmbunătăți supraviețuirea pacientului .

Sepsisul chirurgical pediatric reprezintă o complicație majoră a infecțiilor asociate patologiei chirurgicale, fiind una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate în terapie intensivă pediatrică. Instalarea sepsisului este rezultatul interacțiunii dintre factorii gazdă, focarul infecțios chirurgical, răspunsul inflamator sistemic și promptitudinea intervenției terapeutice. Identificarea biomarkerilor cu valoare predictivă este esențială pentru stratificarea riscului și pentru inițierea precoce a tratamentului adecvat.

Obiective: Definirea indicatorilor de prognostic al mortalității la copii cu patologie chirurgicală. Evaluarea utilității biomarkerilor serici în predicția apariției sepsisului la copilul cu patologie chirurgicală și rolul lor în ghidarea deciziilor clinice și terapeutice.

Materiale și metode: A fost realizat un studiu observațional retrospectiv care a inclus 96 de copii internați în secția de terapie intensivă a IMC în

perioada 1 ianuarie 2022 – 1 iunie 2024. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri: cu sepsis ($n = 53$) și fără sepsis ($n=43$). Au fost analizați biomarkeri hematologici și biochimici, inclusiv limfocitele, lactat dehidrogenaza (LDH) și feritina serică. Biomarkerii investigați au demonstrat o asociere statistic semnificativă cu riscul de dezvoltare a sepsisului la copil, sugerând utilitatea lor ca parametri predictivi în identificarea timpurie a pacienților pediatriei cu susceptibilitate crescută la evoluție septicemică. Asocierile au fost evaluate prin teste statistice standard și regresie logistică multivariată.

Concluzii: Feritina și LDH, RDW, reprezintă biomarkeri cu potențial prognostic în sepsisul chirurgical pediatric, fiind utili în identificarea timpurie a pacienților cu risc crescut. Integrarea acestor parametri în evaluarea clinică poate contribui la optimizarea deciziilor terapeutice și la intervenții prompte.

RDW combinat cu mSOFA >34 și PRISM III > 41 a prezis mortalitatea cu sensibilitate și specificitate ridicată.

Cuvinte cheie: Biomarkeri, Sepsis chirurgical pediatric, Feritină, Lactat dehidrogenază

“ANTIDOTUL” OLIGOFOBIEI ȘI OLIGOANALGEZIEI ÎN TRAUMATISMELE DIN URGENȚELE PEDIATRICE

**Solange Tamara Roșu ^{1,2}, Simona Carmen Baciș ²,
Vasile Eduard Roșu ^{1,2}**

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa” Iași, România

² Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Sfânta Maria” Iași, România

Rezumat. Durerea este al v-lea semn vital, o entitate multidimensională, care necesită abordare complexă.

Obiective: evaluarea eficienței și siguranța administrării intranazale de fentanil la copilul cu traumatisme, din prisma practicii în urgențele pediatrie.

Material și metodă. Review Fentanil IN Societăți Academice Universitare Pediatrie. Datele unui studiu realizat într-un serviciu de urgențe pediatrie, dintr-un spital de monospecialitate, cu statut de spital regional și universitar. În studiu au fost incluși 100 de copii care au fost împărțiți în două grupuri A și B, numeric egale. Criterii de eligibilitate: vârsta 1 an-18 ani, durere severă (≥ 7) pe scala de evaluare (Face Pain Scale), durere postraumatică. Grupul A a primit fentanil intravenos (IV). Grupul B a primit Fentanil intranazal (IN) utilizând MAD (Mucosal Atomization Device).

Rezultate. Monitorizarea parametrilor vitali: 5-10-30 min, documentarea rezultatelor, a reacțiilor adverse. Fentanil IN 1,5 -2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{doză}$, maxim 50 $\mu\text{g}/\text{doză}$, cu repetarea dozei IN dacă este necesar, la 5 minute, maxim cumulată 100 μg . Ameliorare eficientă a durerii în Grupul A și B. La administrarea IN de Fentanil nu a fost necesară Naloxona, ca antidot.

Concluzii. Fentanil intranazal este cale alternativă, non-standard, la administrarea IV, eficientă, fără reacții adverse, rapidă. EU Clinical Trials Register certifică siguranța și eficiența Fentanil IN.

Cuvinte cheie: *Fentanil, IN, IV, copil, durere severă, traumatism*

EFICIENȚA ȘI SIGURANȚA BLOCULUI MUȘCHIULUI ERECTOR SPINAL CA COMPONENT AL ANALGEZIEI MULTIMODALE ÎN CHIRURGIA PEDIATRICĂ

Dumitru Frunze ¹, Serghei Șandru ², Jana Bernic ^{1,3}

¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului, CNȘP CP „Natalia Gheorghiu”

² Catedră de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

³ Catedra de chirurgie pediatrică, ortopedie și anesteziologie „Natalia
Gheorghiu”, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae
Testemițanu”

Actualitatea: Analgezia multimodală reprezintă o metodă de administrare concomitentă a mai multor medicamente cu efect analgezic, sau tehnici de analgezie, cu scopul de a obține o ameliorare superioară a durerii cu efecte secundare reduse, permițând totodată doze mai mici din fiecare medicament analgezic utilizat.

Blocul mușchiului erector spinal (ESP Bloc) ca component al analgeziei multimodale reprezintă o metodă relativ nouă de analgezie perioperatorie în chirurgia toracică, descrisă prima dată în 2016, de Pr. Maurisio Ferera, Universitatea McMaster, Canada. Mecanismul de acțiune patofiziologică constă în blocarea ramurilor dorsale ale nervilor spinali localizați în spațiul fascial al mușchiului erector spinal. Cu scop de a spori eficacitatea și siguranța procedurii analgeziei multimodale la pacientul pediatric, ESP bloc se efectuează ecoghidat. Tehnica dată constă în următoarea: la administrarea anestezicului local prin injectare, care se penetrează uniform în spațiul fascial dispersându-se în zonele T2 - T8, ca rezultat se reduce cu 20- 30% consumul de opioizi în perioada postoperatorie. Blocul mușchiului erector spinal efectuat ecoghidat este considerat o tehnică sigură și poate fi efectuat la diferite nivele ale coloanei vertebrale, permițând acoperire analgezică adoptată la zona chirurgicală.

Scopul: De a prezenta limitele eficacității și siguranței blocului mușchiului erector spinal în componența analgeziei multimodale la pacienții pediatrici care au fost supuși intervențiilor chirurgicale toracale postoperator.

Materiale și Metode: Au fost luați în studiu 10 pacienți în vârstă 1 - 18 ani, cu risc ASA I- IV, cu afecțiuni toracice rezolvați chirurgical, care au

beneficiat în componența analgeziei multimodale de blocul mușchiului erector spinal (ESP). Profunzimea anesteziei intra operator și sindromul algic postoperator a fost evaluate prin BIS monitoring, MAC, Datele hemodinamicii, scala analogică facială, scala Ouche, Scor QoR (Quality of recovery).

Rezultate: Datele de literatură, precum și cele obținute de noi în urma evaluării eficacității blocului mușchiului erector spinal (ESP) în componența analgeziei multimodale au demonstrat eficacitatea semnificativă a metodei studiate. Reacții adverse ca greață și vomă postoperatorie nu au fost raportate. În urma utilizării metodelor ecoghidate complicații majore ca pneumotorace sau punctia vaselor mari nu s-au raportat.

Concluzii: Blocul mușchiului erector spinal în componența analgeziei multimodale, la pacienții pediatrici supuși intervențiilor chirurgicale toracale este considerat sigur și efektiv. Se reduce consumul de opioizi în perioada intra și postoperatorie cu 30 %. Gestionare eficientă a durerii cu ajutorul ESPB, ca partea analgeziei multimodale poate duce la o mobilizare și recuperare precoce în perioadă postoperatorie.

Bibliografie:

1. Sandeep Krishnan.Marco, Sandela. Erector Spinae Plane Block. National Library of medicine.2023.
2. Rita Luis Silva, Beatriz Ladarteira, Sonia Cavalet. Erector spinae plane block for pain relief in thoracic trauma. Regional Anesthesia and Pain Medicine. Volume 48, suppl 1.
3. Alessandro de Cassai, Federico Geraldini, Ulderico Freo. Erector spinae plane block and chronic pain. Biology 2023. 12(8), 1073.
4. Rafael A. Lombardi, Eduardo M. Erector Spinae plane block versus intravenous opioid for analgesia in pediatric cardiac surgery. Pediatric Anesthesia.Vol.35. 1.17-24
5. Monica Lucente, Giulia Ragonesi, Marco Sanguini. Erector spinae plane block in children.
6. Korean Journal of anesthesiology.2022.jul 5. 75(6).473-486.
7. Thoracic trauma. Regional Anesthesia and Pain Medicine. Volume 48 suppl 1.
8. Ferero M, Adhikary SD, Lopez H, Tsui C, Chin KJ. The erector spinae plane block: a novel analgesic technique in thoracic neuropathic pain. Reg Anesthesia pain Med.2016, 41, 621-7 doi: 10.1097/AAP.0000000000000451.
9. Munoz F, Cubillos J, Bonilla AJ, Chin KJ. The erector spinae plane block for postoperative analgesia in pediatric oncological thoracic surgery. Can J Anesth.2017; 64: 880-2.

SURPRIZE IMAGISTICE ÎN URGENȚELE PEDIATRICE SINDROMUL SILVERMAN ȘI SINDROMUL MUNCHAUSEN BY PROXY

Solange Tamara Roșu ^{1,2}, Flavia Geta Luca ², Vasile Eduard Roșu ^{1,2}

¹ *Universitatea de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa” Iași, România*

² *Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Sfânta Maria” Iași, România*

Rezumat. „Pașii către imagistică” necesită abilități clinice, tehnice, de comunicare și radioprotecție, deci medicină bazată pe dovezi. Imagistica poate oferi și adevărate „surprize”, elemente esențiale în depistarea abuzului asupra copilului.

Obiective: rolul imagisticii în identificarea Sindromului Silverman și Sindromului Munchausen by proxy, importanța colaborării interdisciplinare, creșterea gradului de conștientizare a personalului medical privind indicatorii clinici care ar trebui să declanșeze screening de abuz.

Material și metodă. Exemple clinico-imagistice (RX, CT, ecografii) din practica urgențelor pediatrice, dintr-un spital de monospecialitate, pediatrie, cu statut de spital regional și universitar.

Rezultate. Imagistica a evidențiat fracturi în diferite stadii de evoluție la un sugar, traume nonaccidentale, cu motive de prezentare discordante cu explicația însoțitorului “legal”. Sindromul Munchausen by proxy a fost certificat de explorările imagistice numeroase: 41 radiografii/an (7,56 mSv/an), cu discrepanțe între simptomele raportate, adresabilitatea repetată (53 de prezentări) și rezultate. Corelarea clinico-imagistică este esențială pentru abuzul indus și simulat asupra copilului. Cazurile au fost monitorizate prin serviciile abilitate de suport social, cu planuri individualizate, cu plasare temporară, imediată în centre de protecție, cu suport psihologic și educațional.

Concluzii: Imagistica și abordul multidisciplinar contribuie la diagnostic precoce, prevenirea recurențelor de abuz, deci la protecția copilului.

Cuvinte cheie: *sindrom, Silverman, Munchausen by proxy, imagistică, manifestări reale, simulare, mSv/an*

INVAGINAȚIA INTESTINALĂ – O PRIVIRE DE ANSAMBLU ASUPRA ROLULUI SCORURILOR DE PREDICȚIE ÎN EVALUAREA SEVERITĂȚII

Verdeș Sorin ¹, Bernic Jana ^{1,2}, Elena Țarcă ³, Hanganu Elena ⁴,
Gudumac Eva ^{1,2}

¹ *Institutul Mamei și Copilului, IMSP; Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”, Chișinău, Republica Moldova*

² *IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Laboratorul Infecții chirurgicale la copii, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”*

³ *IP Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România Departamentul Chirurgie 2, Disciplina de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Spitalul Clinic de urgență pentru copii „Sf. Maria”, Iași, România*

⁴ *Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa”, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Iași, România*

REZUMAT

Introducere. Invaginația intestinală este una dintre cele mai frecvente urgențe chirurgicale abdominale la copil, cu o evoluție clinică variabilă, de la forme ușoare, reducibile nechirurgical, până la forme severe complicate cu ischemie intestinală, necroză și peritonită. Deși diagnosticul clinic și imagistic este bine standardizat, evaluarea severității rămâne insuficient obiectivizată, în lipsa unui scor de severitate unanim acceptat pentru populația pediatrică.

Scopul studiului. Analiza rolului scorurilor de predicție în evaluarea severității invaginației intestinale la copil, prin sintetizarea datelor clinice, imagistice și biologice raportate în literatura de specialitate.

Materiale și metode. A fost realizată o analiză narativă a literaturii, incluzând studii retrospective, meta-analize, ghiduri clinice și lucrări de referință, axate pe factorii de risc ai evoluției severe, eșecul reducerii nechirurgicale și necesitatea intervenției chirurgicale sau a rezecției intestinale.

Rezultate. Analiza literaturii evidențiază că durata prelungită a simptomelor, alterarea stării generale, febra, rectoragia, extensia distală a

invaginației, prezența ascitei ecografice, absența fluxului Doppler și markerii inflamatori crescuți sunt corelate constant cu formele severe ale bolii. Scorurile și modelele predictive propuse recent demonstrează o acuratețe moderată spre înaltă în estimarea riscului de intervenție chirurgicală sau rezeccție intestinală, însă sunt derivate preponderent din studii retrospective unicentrice.

Concluzii. Scorurile de predicție a severității reprezintă un instrument promițător pentru stratificarea riscului la copiii cu invaginație intestinală și pot sprijini decizia clinică. În prezent, acestea trebuie utilizate complementar evaluării clinice integrate, fiind necesare validări prospective și multicentrice înainte de implementarea lor ca standard de îngrijire.

Cuvinte-cheie: *invaginație intestinală; copil; severitate; scoruri de predicție; ecografie; intervenție chirurgicală.*

SUMMARY

Introduction. Intussusception is one of the most common abdominal surgical emergencies in children, with a variable clinical course ranging from mild forms amenable to non-operative reduction to severe forms complicated by intestinal ischemia, necrosis, and peritonitis. Although clinical and imaging diagnosis is well standardized, assessment of disease severity remains insufficiently objectified due to the lack of a universally accepted severity scoring system for the pediatric population.

Aim. To analyze the role of predictive scoring systems in assessing the severity of pediatric intussusception by synthesizing clinical, imaging, and laboratory data reported in the medical literature.

Materials and methods. A narrative review of the literature was conducted, including retrospective studies, meta-analyses, clinical guidelines, and reference works, focusing on risk factors for severe evolution, failure of non-operative reduction, and the need for surgical intervention or bowel resection.

Results. The literature review indicates that prolonged duration of symptoms, altered general condition, fever, rectal bleeding, distal extension of the intussusception, presence of ascites on ultrasound, absence of Doppler blood flow, and elevated inflammatory markers are consistently associated with severe disease. Recently proposed predictive scores and models demonstrate moderate to high accuracy in estimating the risk of surgical

intervention or bowel resection; however, they are predominantly derived from retrospective single-center studies.

Conclusions. Severity prediction scores represent a promising tool for risk stratification in children with intussusception and may support clinical decision-making. At present, these tools should be used as an adjunct to comprehensive clinical assessment, as prospective multicenter validation is required before their implementation as a standard of care.

Keywords: *intussusception; children; severity; prediction scores; ultrasound; surgical intervention.*

Introducere.

Invaginația intestinală reprezintă o urgență chirurgicală și una dintre cele mai frecvente cauze de obstrucție intestinală la sugari și copii de vârstă fragedă, cu o incidență estimată de aproximativ 1–2 cazuri la 1000 de copii sub 3 ani [1,14]. Această afecțiune apare prin invaginarea unui segment intestinal proximal în lumenul unui segment distal, ceea ce determină inițial congestie venoasă, edem al peretelui intestinal și o ocluzie intestinală mixtă (obturare, strangulare) [1,7,10]. Evoluția bolii poate varia de la forme ușoare, susceptibile de reducere spontană sau prin manevre minim invazive, până la forme severe, asociate cu ischemie intestinală, perforație sau peritonită, cu apariția endotoxicozei și a șocului septic [2,8]. Netratată prompt, invaginația intestinală poate progresa către ischemie și infarctizare intestinală, amenințând prognosticul vital al copilului [2,9].

Statisticile arată că marea majoritate a cazurilor de invaginație intestinală la copii sunt idiopatice, fiind frecvent asociate cu hiperplazia țesutului limfatic intestinal apărută postinfecțios [3,7]. O parte importantă dintre aceste cazuri pot fi tratate nechirurgical prin reducerea nonoperatorie cu clismă hidrostatică sau pneumatică sub ghidaj imagistic, metodă care are o rată de succes de peste 82–90% [3,5,9]. Totuși, în 25–50% dintre pacienți este necesară rezolvare chirurgicală, fie din cauza eșecului reducerii neinvazive, fie în prezența semnelor de peritonită sau perforație intestinală [4,6,16]. Cercetările arată că aproximativ o treime până la jumătate dintre pacienții operați necesită rezecție intestinală ca urmare a necrozei segmentului invaginat, chiar și în condițiile unui tratament adecvat și diferențiat [1,5,29]. Invaginația intestinală poate recidiva în aproximativ 10–15% din cazuri [6,14]. Mai mulți autori raportează că incidența complicațiilor postoperatorii este de 8–12% [8,21], iar mortalitatea în țările dezvoltate este sub 1% [9,28],

deși aceasta poate atinge valori mai mari în regiunile cu acces medical limitat [35]. Aceste date subliniază importanța evaluării corecte a severității bolii și a identificării precoce a cazurilor cu risc crescut, cu impact direct asupra managementului și prognosticului.

În practica clinică, gradul de severitate al invaginației intestinale este apreciat în principal pe baza tabloului clinic (starea hemodinamică, prezența semnelor de peritonită), a investigațiilor imagistice și a parametrilor biologici, în special a dezechilibrelor acido-bazice și a markerilor inflamatori [15,16,17]. Spre deosebire de alte afecțiuni abdominale acute, precum pancreatita acută, unde sunt utilizate scoruri validate de severitate (Ranson, BISAP, APACHE II) pentru prognozarea evoluției bolii [22,24], în cazul invaginației intestinale nu există în mod tradițional un scor standardizat de severitate larg utilizat [10,11]. În anul 2011, Ghidurile Pediatriche Japoneze au propus o clasificare a invaginației intestinale în forme „ușoare”, „moderate” și „severe”, bazată pe criterii clinice, de laborator și imagistice, însă aceasta nu a fost adoptată pe scară largă în practica internațională [6,32]. Absența unui sistem universal de scor a stimulat dezvoltarea unor cercetări recente orientate spre identificarea predictorilor obiectivi ai severității invaginației intestinale la copil, cu scopul de a ghida deciziile terapeutice și de a optimiza rezultatele clinice [2,3,26].

Literatura clasică și contemporană de chirurgie pediatrică și radiologie pediatrică descrie invaginația intestinală ca o patologie cu spectru clinic larg și evoluție uneori imprevizibilă, în care diferențierea precoce între formele ușoare și cele severe este esențială pentru alegerea tacticii terapeutice optime [7,8,9,10]. Studiile clinico-chirurgicale, inclusiv contribuțiile școlii naționale de chirurgie pediatrică, evidențiază impactul major al prezentării tardive asupra riscului de complicații, rezecție intestinală și evoluție nefavorabilă [15–19]. În acest context, interesul pentru dezvoltarea unor scoruri de predicție și modele de evaluare obiectivă a severității a crescut semnificativ în ultimii ani, aceste instrumente urmărind integrarea factorilor clinici, imagistici și biologici într-un cadru cuantificabil, capabil să sprijine deciziile terapeutice, să reducă variabilitatea inter-clinician și să contribuie la standardizarea managementului invaginației intestinale la copil [2,3,26].

Diagnosticul clinic și imagistic al invaginației la copil.

Datele din literatură și experiența clinică demonstrează că diagnosticul invaginației intestinale la copil este adesea dificil, tabloul clinic fiind variabil și uneori nespecific [3,5]. Triada clasică – dureri abdominale colicative,

vărsături și scaune cu aspect de „jeleu de coacăze” – este prezentă în mai puțin de 20–50% dintre cazuri, ceea ce limitează valoarea sa diagnostică în practica curentă [5,7]. Mulți sugari se prezintă cu manifestări atipice, precum iritabilitate marcată, plâns inconsolabil, agitație sau letargie, fără semne digestive evidente, fapt ce poate întârzia suspiciunea clinică [14].

Durerea abdominală apare de obicei sub formă de episoade colicative, cu intervale de aparentă liniștire, ceea ce poate induce în eroare atât părinții, cât și clinicianul [10]. În etapele inițiale, examenul obiectiv poate fi relativ sărac, însă la prezentarea tardivă pot apărea semne de abdomen acut chirurgical, distensie abdominală, contractură musculară, sensibilitate difuză și alterarea stării generale [15,16]. Evaluarea statusului hemodinamic este esențială, iar prezența semnelor de șoc sau peritonită reprezintă indicații absolute pentru consult chirurgical de urgență și contraindică tentativa de reducere neoperatorie [9,15].

Investigațiile imagistice au un rol central atât în confirmarea diagnosticului, cât și în aprecierea severității invaginației intestinale. Radiografia abdominală pe gol poate evidenția semne indirecte sugestive, precum absența aerului în colonul drept, nivele hidroaerice sau dilatarea anselor intestinale, indicând o obstrucție intestinală evolutivă [8,16]. De asemenea, radiografia permite excluderea unei perforații intestinale prin identificarea aerului liber subdiafragmatic, situație în care tratamentul nechirurgical este contraindicat [15].

Ecografia abdominală este considerată investigația de elecție în diagnosticul invaginației intestinale la copil, având o sensibilitate și specificitate raportate de peste 98–100% [3,5]. La examinarea ecografică transabdominală, invaginația apare în secțiune transversală sub forma semnelui de „țintă” sau „inel concentric”, iar în secțiune longitudinală ca semnul de „pseudorinichi”, imagini considerate patognomonice pentru această afecțiune [33,34]. Cel mai frecvent tip identificat la copil este invaginația ileocecală [10].

Un avantaj major al ecografiei este posibilitatea evaluării dinamice și repetate, fără expunere la radiații, precum și capacitatea de a identifica eventuale puncte de plecare patologice, cum ar fi diverticulul Meckel, polipii sau formațiunile tumorale [7,13]. Utilizarea Dopplerului color permite aprecierea perfuziei peretelui intestinal invaginat; absența fluxului sanguin este sugestivă pentru ischemie severă și necroză intestinală [32]. De asemenea, prezența lichidului liber intraperitoneal sau a lichidului „captat”

între segmentele intestinale invaginate reprezintă semne ecografice asociate cu severitatea bolii și cu risc crescut de eșec al reducerii nechirurgicale [4,31].

Tomografia computerizată nu este recomandată de rutină în evaluarea invaginației intestinale la copil, din cauza expunerii la radiații ionizante și a necesității sedării la vârste mici [5]. CT-ul poate fi utilizat selectiv în cazuri atipice, la copii mai mari sau atunci când se suspectează o cauză organică rară, cum ar fi o tumoră sau o malformație intestinală [20]. Rezonanța magnetică are un rol limitat în urgență, fiind rar utilizată din cauza duratei lungi a examinării și a accesibilității reduse, însă poate fi utilă în situații cronice sau neconcludente pentru diferențierea unor mase abdominale [16].

Scintigrafia cu pertechnetat (Meckel scan) nu are valoare în aprecierea severității invaginației, dar este utilă în identificarea diverticulului Meckel cu mucoasă gastrică ectopică, una dintre cele mai frecvente cauze de punct de plecare patologic în invaginațiile recurente [21]. În concluzie, ecografia abdominală rămâne standardul de aur atât pentru diagnosticul invaginației intestinale la copil, cât și pentru ghidarea reducerii hidropneumatice și evaluarea riscului de complicații [3,5].

Necesitatea și exemple de scoruri de severitate în medicina pediatrică.

În practica medicală modernă, scorurile de severitate reprezintă instrumente esențiale pentru stratificarea riscului, evaluarea prognosticului și ghidarea deciziilor terapeutice în diverse urgențe medicale și chirurgicale [17,24]. Aceste sisteme permit cuantificarea obiectivă a gravității bolii prin integrarea parametrilor clinici, biologici și fiziologici, facilitând comunicarea standardizată între membrii echipei medicale și optimizarea alocării resurselor [25].

În terapia intensivă, scorul APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) este utilizat pe scară largă pentru evaluarea severității stării pacientului și estimarea riscului de mortalitate [24]. De asemenea, în pancreatita acută sunt frecvent aplicate scorurile Ranson, BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis) și APACHE II adaptat, care permit identificarea precoce a pacienților cu risc crescut de complicații severe și necesitate de terapie intensivă [17,18]. Utilitatea acestor scoruri constă nu doar în valoarea lor prognostică, ci și în capacitatea de a standardiza conduita terapeutică și de a orienta nivelul de monitorizare și intervenție [22].

Este important de subliniat faptul că nu toate scorurile de severitate sunt universal aplicabile, iar validarea lor pe populația pediatrică necesită studii dedicate [24]. Scorul APACHE II, de exemplu, deși foarte util la adulți, nu

este validat pentru copiii sub 16 ani, deoarece nu ia în considerare particularitățile fiziopatologice ale sugarilor și copiilor de vârstă mică [24]. În pediatrie, există sisteme specifice de evaluare a gravității, precum PRISM (Pediatric Risk of Mortality) sau PEWS (Pediatric Early Warning Score), care permit aprecierea stării generale a copilului critic, însă acestea nu sunt concepute pentru evaluarea severității unor afecțiuni chirurgicale specifice, cum este invaginația intestinală [25].

Literatura de specialitate arată că, în prezent, invaginația intestinală nu beneficiază de un scor standardizat, validat și unanim acceptat pentru predicția severității și a evoluției clinice la copil [2,3]. Această lacună este explicată prin variabilitatea mare a prezentării clinice și a evoluției bolii: unii pacienți răspund favorabil la reducerea nechirurgicală, în timp ce alții dezvoltă rapid complicații grave, necesitând intervenție chirurgicală de urgență și, uneori, rezecție intestinală [1,6].

Necesitatea unui scor de severitate dedicat invaginației intestinale derivă din dorința de a identifica precoce pacienții cu risc crescut de eșec al reducerii neoperatorii sau de evoluție nefavorabilă. Un astfel de instrument ar putea facilita decizii clinice esențiale, precum indicarea rapidă a transferului către un centru cu bloc operator și terapie intensivă pediatrică, prioritizarea intervenției chirurgicale sau informarea adecvată a părinților privind prognosticul [15,16]. În plus, un scor validat ar contribui la reducerea variabilității inter-clinicieni și la creșterea siguranței actului medical [19].

În ultimii ani, cercetările s-au orientat spre identificarea și combinarea factorilor clinici, imagistici și de laborator asociați cu formele severe de invaginație intestinală, cu scopul de a crea modele predictive și scoruri de severitate adaptate populației pediatrică [2,4,26]. Aceste demersuri reflectă tendința generală a medicinei moderne de a utiliza instrumente predictive obiective pentru a completa judecata clinică și a îmbunătăți rezultatele terapeutice [22,24].

Factori clinici, imagistici și de laborator asociați cu formele severe.

Studiile recente din literatura de specialitate au identificat o serie de factori clinici, imagistici și biologici care se corelează semnificativ cu evoluția severă a invaginației intestinale la copil și cu probabilitatea crescută de eșec al reducerii nechirurgicale sau de necesitate a intervenției chirurgicale [1,2,4]. Acești factori pot fi prezenți încă de la internare sau pot deveni evidenți pe parcursul evaluării, iar recunoașterea lor precoce este esențială pentru stratificarea riscului și optimizarea managementului [3,26].

Unul dintre cei mai importanți factori de prognostic nefavorabil este durata prelungită a simptomelor. Un interval mai mare de 24–48 de ore de la debutul manifestărilor clinice până la prezentarea în serviciul medical este asociat cu șanse mai mici de reducere reușită prin clismă și cu un risc crescut de ischemie și necroză intestinală [1,27]. Copiii cu simptome persistente de peste 48 de ore prezintă un risc semnificativ mai mare de a necesita rezecție intestinală comparativ cu cei evaluați precoce [29].

Starea clinică generală alterată a copilului reprezintă un alt indicator major de severitate. Manifestări precum letargia, apatia, prostrația sau iritabilitatea extremă pot reflecta o invaginație avansată, asociată cu endotoxicoză sau debut de sepsis [14,15]. Prezența febrei s-a corelat în mai multe studii cu eșecul reducerii neoperatorii și cu evoluția nefavorabilă [4,27]. Semnele de instabilitate hemodinamică sau șoc (tegumente marmorate, tahicardie, hipotensiune) impun intervenție chirurgicală de urgență și constituie criterii clare de severitate [9,15].

Dintre manifestările gastrointestinale, scaunul cu sânge și mucus („jeleu de coacăze”) este considerat un semn sugestiv pentru afectarea mucoasei intestinale și ischemie locală. Deși nu este prezent în toate cazurile, rectoragia a fost asociată cu un risc semnificativ crescut de necesitate a rezecției intestinale [27,28]. Vărsăturile bilioase persistente, distensia abdominală marcată și absența tranzitului intestinal indică o obstrucție evolutivă și se corelează cu eșecul tratamentului nechirurgical [4,6].

Caracteristicile imagistice ale invaginației oferă informații esențiale privind severitatea bolii. Extensia distală a invaginației reprezintă un factor prognostic important: atunci când apexul invaginației progresează până în colonul stâng sau rectosigmoid, rata de succes a reducerii prin clismă scade semnificativ [6,29]. De asemenea, prezența semnelor de obstrucție intestinală pe radiografia abdominală, precum nivelele hidroaerice multiple și dilatarea anselor, indică o evoluție prelungită și un risc crescut de eșec al reducerii nechirurgicale [8,16].

La ecografie, semnele sugestive de ischemie intestinală au o valoare prognostică deosebită. Lichidul liber intraperitoneal, în special în cantitate moderată sau mare, este asociat cu scăderea ratei de reducere cu succes și cu necesitatea intervenției chirurgicale [4,31]. Prezența lichidului „captat” între segmentele intestinale invaginate reflectă edemul sever al peretelui intestinal și creșterea presiunii intraluminală, fiind un predictor negativ al reducerii neoperatorii [31]. Absența fluxului sanguin la examinarea Doppler color

indică ischemie severă sau necroză intestinală și constituie un criteriu major de severitate [32].

Dimensiunile invaginației reprezintă, de asemenea, un factor important. Studiile au arătat că o lungime crescută a masei invaginate sau un diametru mai mare la ecografie se asociază cu probabilitatea crescută de eșec al reducerii și de necesitate chirurgicală [30]. Aceste date susțin ipoteza că invaginațiile „voluminoase” sunt mai puțin susceptibile de reducere spontană sau prin clismă.

Prezența unui punct de plecare patologic este raportată în aproximativ 4–5% din cazurile pediatrice și include leziuni precum diverticulul Meckel, polipii, tumorile sau anomalii vasculare [13]. Aceste forme sunt mai frecvente la copiii mai mari și sunt, în general, rezistente la reducerea nechirurgicală, necesitând intervenție chirurgicală pentru tratamentul cauzei [10]. Studiile arată că existența unui punct de plecare patologic crește semnificativ riscul de rezecție intestinală [1,29].

În ceea ce privește parametrii de laborator, un răspuns inflamator sistemic accentuat este frecvent asociat cu formele severe. Leucocitoza și valorile crescute ale proteinei C reactive indică inflamație și posibilă necroză intestinală, fiind corelate cu eșecul reducerii neoperatorii [4,27]. Studii recente au evidențiat utilitatea lactatului seric ca marker de ischemie intestinală; menținerea valorilor crescute sau clearance-ul lactatului insuficient se corelează puternic cu riscul de rezecție intestinală [2,27]. De asemenea, au fost investigate raporturi între liniile celulare, precum raportul neutrofile/limfocite sau trombocite/limfocite, însă acestea necesită validare suplimentară înainte de a fi utilizate pe scară largă [26].

În ansamblu, prezența concomitentă a mai multor factori de risc clinici, imagistici și biologici la același pacient reduce considerabil probabilitatea de succes a reducerii nechirurgicale și crește riscul de evoluție severă [4,26]. Aceste observații au stat la baza dezvoltării scorurilor de predicție care încearcă să cuantifice severitatea invaginației intestinale și să sprijine decizia terapeutică.

Scoruri de predicție a severității în invaginația intestinală.

Având în vedere multitudinea factorilor implicați în evoluția invaginației intestinale, mai mulți autori au propus în ultimii ani scoruri compozite și modele predictive menite să estimeze riscul de evoluție severă, necesitatea intervenției chirurgicale și probabilitatea rezecției intestinale la copil [2,3,4]. Scopul acestor instrumente este de a oferi clinicianului un suport obiectiv în

luarea deciziilor terapeutice, complementând evaluarea clinică și imagistică tradițională [1,26].

Unul dintre cele mai relevante demersuri recente este scorul de predicție a rezecției intestinale propus de Chen și col. (2024). Într-un studiu retrospectiv amplu, care a inclus 660 de copii operați pentru invaginație intestinală, autorii au identificat factorii independenți asociați cu necesitatea rezecției intestinale și au construit un scor bazat pe coeficienții de regresie logistică ai acestora [2]. Variabilele incluse au fost durata simptomelor, prezența scaunului macroscopic sanguinolent, valoarea crescută a proteinei C reactive, clearance-ul lactatului seric și tipul/localizarea invaginației [2]. Fiecărui factor i-a fost atribuit un punctaj proporțional cu impactul său statistic, scorul total permițând estimarea probabilității de rezecție intestinală.

Autorii au demonstrat că un prag de scor $\geq 5,22$ puncte prezice necesitatea rezecției intestinale cu o sensibilitate de aproximativ 78% și o specificitate de 72%, indicând o performanță diagnostică moderată spre bună [2]. Deși scorul nu a fost denumit oficial și necesită validare externă, el reprezintă una dintre primele încercări moderne de cuantificare integrată a riscului de rezecție intestinală în invaginația pediatrică, subliniind importanța combinării datelor clinice, biologice și imagistice într-un model unitar [27].

O abordare complementară este reprezentată de nomograma pentru predicția intervenției chirurgicale după reducere hidrostatică, elaborată de Zhuang și col. (2023). Acest model a fost dezvoltat pe baza analizei retrospective a unui lot de copii tratați inițial prin reducere nechirurgicală sub ghidaj ecografic [3]. Autorii au identificat mai mulți predictori independenți ai eșecului reducerii și ai necesității intervenției chirurgicale, incluzând durata simptomelor, prezența scaunului sanguinolent, leucocitoza, creșterea CK-MB, dimensiunile masei invaginate, semnele ecografice nefavorabile și alterarea statusului mental al copilului [3].

Acești factori au fost integrați într-o nomogramă grafică ce permite estimarea individuală a probabilității de intervenție chirurgicală. Modelul a demonstrat o acuratețe foarte înaltă, cu un indice C de 0,948 în cohorta de validare, sugerând o capacitate excelentă de discriminare între cazurile cu evoluție favorabilă și cele cu risc crescut de intervenție chirurgicală [3]. Autorii propun utilizarea nomogramei ca instrument de sprijin decizional în situațiile în care reducerea nechirurgicală este discutabilă sau a eșuat parțial, permițând o evaluare mai obiectivă a riscului [3].

Pe lângă aceste modele, literatura menționează și alte direcții de cercetare, inclusiv utilizarea tehnicilor de inteligență artificială și a algoritmilor de învățare automată pentru analiza imaginilor ecografice și radiologice în scop predictiv [5]. De asemenea, meta-analize recente au sintetizat factorii de risc pentru eșecul reducerii nechirurgicale, confirmând importanța duratei simptomelor, a febrei, a rectoragiei, a ascitei ecografice și a extensiei distale a invaginației ca predictorii negativi ai evoluției [4].

Este important de subliniat că niciunul dintre scorurile sau modelele predictive existente nu a fost încă adoptat ca standard de îngrijire. Majoritatea acestora sunt derivate din studii retrospective, unicentrice sau regionale, și necesită validare prospectivă și multicentrică înainte de a fi integrate în ghidurile clinice [1,26]. Cu toate acestea, ele reprezintă un pas important către obiectivizarea evaluării severității invaginației intestinale la copil și oferă o bază solidă pentru dezvoltarea viitoare a unor scoruri simple, reproductibile și cu impact clinic demonstrat.

Limitări ale metodelor actuale și considerații practice.

Deși progresele imagistice și dezvoltarea recentă a scorurilor de predicție au contribuit la o mai bună înțelegere a severității invaginației intestinale la copil, aceste instrumente prezintă o serie de limitări care trebuie luate în considerare în practica clinică curentă [1,3,4].

În ceea ce privește investigațiile imagistice, tomografia computerizată și rezonanța magnetică oferă informații detaliate asupra anatomiei și eventualelor complicații, însă utilizarea lor este limitată la copil din cauza expunerii la radiații ionizante, necesității sedării și costurilor ridicate [5,16]. Ecografia abdominală, deși reprezintă metoda de elecție în diagnosticul invaginației intestinale, este operator-dependentă, iar acuratețea interpretării poate varia în funcție de experiența examinatorului și de condițiile locale de examinare [7,33]. Semnele ecografice cantitative, precum măsurarea dimensiunilor masei invaginate sau aprecierea perfuziei prin Doppler color, pot avea o reproductibilitate inter-observator moderată, ceea ce limitează standardizarea evaluării [30,31]. În plus, reducerea spontană a invaginației între examinări poate complica corelarea imaginii cu evoluția clinică [8].

Scintigrafia cu pertechnetat are un rol strict etiologic, fiind utilă doar pentru identificarea diverticulului Meckel cu mucoasă ectopică gastrică, fără a contribui direct la evaluarea severității invaginației intestinale [21]. Accesibilitatea redusă și lipsa utilității în urgență limitează aplicabilitatea acestei metode în practica de zi cu zi.

În ceea ce privește scorurile de severitate, principalele limitări țin de complexitatea lor, fezabilitatea aplicării în urgență și lipsa validării externe [2,3,26]. Unele modele predictive includ parametri care nu sunt evaluați de rutină la toți copiii cu invaginație, precum dozarea CK-MB sau determinarea repetată a lactatului seric, ceea ce poate reduce aplicabilitatea lor practică [3]. De asemenea, anumite variabile, cum ar fi aprecierea statusului mental al copilului, pot fi subiective și dificil de cuantificat numeric, în special la sugari [14].

Majoritatea scorurilor existente au fost dezvoltate pe baza unor studii retrospective, unicentrice, realizate pe populații relativ omogene, ceea ce ridică probleme legate de generalizarea rezultatelor [1,4]. Diferențele regionale privind accesul la servicii medicale, durata medie a simptomelor până la prezentare și resursele disponibile pot influența semnificativ performanța unui scor atunci când este aplicat într-un alt context clinic [26]. Astfel, validarea prospectivă și multicentrică rămâne esențială înainte de implementarea largă a acestor instrumente.

Din perspectiva cost-eficienței și a impactului clinic, utilizarea scorurilor de predicție trebuie să aducă un beneficiu clar în luarea deciziilor terapeutice [24,25]. Introducerea unor investigații suplimentare costisitoare, fără un impact demonstrat asupra prognosticului, poate fi nejustificată. Există, de asemenea, riscul ca o interpretare rigidă a scorurilor să conducă la intervenții chirurgicale premature, în situații în care reducerea nechirurgicală ar fi fost posibilă [6]. În acest context, judecata clinică rămâne fundamentală, iar scorurile trebuie utilizate ca instrumente auxiliare, nu ca substitut al evaluării clinice complete [15,19].

În concluzie, metodele imagistice și scorurile de severitate disponibile în prezent trebuie utilizate complementar, cu înțelegerea clară a limitărilor fiecăreia. Un scor ideal pentru invaginația intestinală ar trebui să fie simplu, rapid, reproductibil și bazat pe variabile ușor accesibile la prezentarea pacientului, demonstrând totodată un impact real asupra îmbunătățirii deciziilor clinice și a prognosticului [2,26].

Concluzii.

Invaginația intestinală la copil reprezintă o urgență chirurgicală cu spectru larg de severitate, variind de la forme ușoare, susceptibile de reducere nechirurgicală, până la forme severe care necesită intervenție chirurgicală de urgență și, uneori, rezecție intestinală [1,5]. Evaluarea corectă și precoce a

severității bolii este esențială pentru optimizarea managementului și reducerea riscului de complicații.

În lipsa unui scor standardizat unanim acceptat, aprecierea gravității invaginației intestinale s-a bazat tradițional pe integrarea datelor clinice, imagistice și de laborator, precum și pe experiența clinicianului [15,16]. Literatura recentă demonstrează însă că anumiți factori – durata prelungită a simptomelor, alterarea stării generale, febra, rectoragia, extensia distală a invaginației, ascita ecografică, absența fluxului sanguin la Doppler și markerii inflamatori crescuți – sunt asociați în mod constant cu evoluția nefavorabilă și necesitatea intervenției chirurgicale [4,27].

În ultimii ani, au fost propuse scoruri de predicție și modele nomografice care combină acești factori într-o evaluare obiectivă a riscului de evoluție severă [2,3]. Rezultatele inițiale ale acestor studii sugerează o acuratețe moderată spre înaltă în predicția necesității intervenției chirurgicale sau a rezecției intestinale, indicând fezabilitatea utilizării unor astfel de instrumente în practica clinică [2,3]. Totuși, aceste scoruri trebuie considerate în prezent instrumente cu valoare prognostică experimentală, întrucât lipsesc validările prospective multicentrice și evaluarea impactului lor real asupra deciziilor terapeutice și rezultatelor clinice.

Pentru chirurgul pediatru și echipa de urgență, mesajul actual al literaturii este clar: recunoașterea promptă a invaginației intestinale și identificarea semnelor de gravitate rămân fundamentale pentru un management eficient [1,5]. Scorurile de severitate pot reprezenta un sprijin util în stratificarea riscului și în comunicarea multidisciplinară, însă nu pot înlocui judecata clinică și evaluarea individualizată a fiecărui pacient [19,24].

În perspectivă, dezvoltarea și validarea unor scoruri simple, reproductibile și adaptate populației pediatrice ar putea conduce la standardizarea evaluării severității invaginației intestinale și la integrarea acestor instrumente în ghidurile clinice, similar altor afecțiuni acute severe [17,24]. Până la atingerea acestui obiectiv, utilizarea integrată a datelor clinice, imagistice și biologice, într-un cadru multidisciplinar, rămâne cheia îmbunătățirii prognosticului copiilor cu invaginație intestinală.

Bibliografie:

1. Wu TH, Hsu YP, Hsueh WC, Hsu CW, Wu HP. Clinical characteristics of pediatric intussusception and predictors of bowel resection in affected patients. *Front Surg.* 2022;9:926089.

2. Chen G, Deng Y, Huang M, Wu J, Cheng C, Hu S. A comprehensive scoring system for the better prediction of bowel resection in pediatric intussusception. *BMC Gastroenterol.* 2024;24(1):82.
3. Zhuang Y, Luo Y, Zeng M, Fan C, Zeng X. Developing a nomogram for predicting surgical intervention in pediatric intussusception after hydrostatic reduction. *Front Pediatr.* 2023;11:1092548.
4. Kim PH, Kim HJ, Lee HJ, Kim NY, Lim JS, Ko YT. Predictors of failed enema reduction in children with intussusception: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2021;31(6):4267–4278.
5. Hwang J, Park J, Park C. Current diagnosis and image-guided reduction for intussusception in children. *Clin Exp Pediatr.* 2023;66(2):47–54.
6. Fike FB, Mortellaro VE, Holcomb GW, St Peter SD. Predictors of failed enema reduction in childhood intussusception. *J Pediatr Surg.* 2012;47(5):925–927.
7. Applegate KE. Intussusception in children: evidence-based diagnosis and treatment. *Pediatr Radiol.* 2009;39(Suppl 2):S140–S143.
8. Daneman A, Navarro O. Intussusception. Part 1: a review of diagnostic approaches. *Pediatr Radiol.* 2003;33(2):79–85.
9. Navarro O, Daneman A. Intussusception. Part 2: an update on management. *Pediatr Radiol.* 2004;34(2):97–108.
10. Columbani PM. Intussusception. In: Coran AG, editor. *Pediatric Surgery*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 1093–1110.
11. Blakelock RT, Beasley SW. The clinical implications of non-idiopathic intussusception. *Pediatr Surg Int.* 1998;14(3):163–167.
12. Buettcher M, Baer G, Bonhoeffer J, Schaad UB, Heininger U. Three-year surveillance of intussusception in children in Switzerland. *Pediatrics.* 2007;120(3):473–480.
13. Gudumac E, Țîbîrnă G, Bernic J, Cojocaru E. *Chirurgia copilului*. Chișinău: Tipografia Centrală; 2014.
14. Gudumac E, Bernic J, Revenco N, Botnari V. *Abdomenul acut la copil*. Chișinău: CEP Medicina; 2015.
15. Gudumac E, Cojocaru E, Revenco N. Ocluzia intestinală acută la copil: diagnostic și tratament. *Rev Moldovenească de Chirurgie.* 2017; 1:17–22.
16. Gudumac E, Bernic J, Țîbîrnă G. Particularități clinico-chirurgicale ale invaginației intestinale la copil. *Rev Moldovenească de Pediatrie.* 2015;3:24–29.
17. Gudumac E, Bernic J, Grosu L. Factorii de risc ai evoluției severe în invaginația intestinală. *Curierul Medical.* 2017;60(5):43–48.
18. Gudumac E, Revenco N, Botnari V. Managementul modern al abdomenului acut pediatric. *Buletinul AȘM. Științe Medicale.* 2016;4(52):89–95.
19. Gudumac E, Bernic J. Complicațiile chirurgicale în patologia abdominală acută la copil. *Curierul Medical.* 2018;61(4):55–60.

20. Gudumac E, Cojocar E, Țibîrnă G. Apendicita acută la copil – dificultăți de diagnostic precoce. *Rev Moldovenească de Pediatrie*. 2016;2:19–25.
21. Gudumac E, Bernic J, Revenco N. Pelvipерitonita la copil: aspecte clinice și tactică chirurgicală. *Curierul Medical*. 2017;60(6):50–55.
22. Gudumac E (coord.). *Urgențe chirurgicale abdominale în pediatrie*. Chișinău: USMF „Nicolae Testemițanu”; 2016.
23. Gudumac E. *Protocoloale clinice în chirurgia pediatrică*. Chișinău: USMF „Nicolae Testemițanu”; 2021.
24. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818–829.
25. Brady PW, Muething S, Kotagal U, Ashby M, Gallagher R, Hall D. Improving situation awareness to reduce unrecognized clinical deterioration. *Pediatrics*. 2013;131(1):e298–e308.
26. Klimeczek-Chrapusta M, Korlacka AL, Słowik M, Stopyra A. Predictive factors for failure of nonsurgical management of intussusception. *Egypt Pediatr Assoc Gaz*. 2024;72(1):10.
27. Wang GD, Liu JH, Li YH, et al. Risk factors for bowel necrosis in pediatric intussusception. *World J Pediatr*. 2020;16(2):160–166.
28. Ein SH, Stephens CA. Intussusception: 354 cases in 10 years. *J Pediatr Surg*. 1971;6(1):16–27.
29. Guo WL, Hu ZC, Tan YL, Sheng M, Wang J. Risk factors for bowel resection in pediatric intussusception. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(2):e5869.
30. Lee DH, Kim JH, Lee JS. Ultrasonographic predictors of failed reduction in pediatric intussusception. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44(4):775–781.
31. Li S, Huang L, Li Y, et al. Trapped fluid sign as predictor of enema reduction failure. *Pediatr Surg Int*. 2020;36(3):351–357.
32. Japanese Society of Pediatric Surgeons. Clinical practice guidelines for intussusception. *J Jpn Soc Pediatr Surg*. 2011;47:1–9.
33. Radiopaedia Contributors. Intussusception – target sign. *Radiopaedia.org*. 2023.
34. Core Ultrasound Team. Ultrasound diagnosis of intussusception. *CoreUltrasound.com*. 2022.
35. World Health Organization. *Surgical care at the district hospital*. Geneva: WHO; 2016.

IMPACTUL DIZRAFIILOR SPINALE ASUPRA DEZVOLTĂRII COPILULUI – EVALUARE, INTERVENȚII ȘI TRATAMENT

Scutaru Vadim¹, Litovcenco Anatolii¹, Timirgaz Valerii², Bajurea Ala^{1,2}

¹ *IMSP Institutul Mamei și Copilului, Centrul Național Științifico-Practic de
Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”*

² *IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Catedra de neurochirurgie*

Rezumat. Dizrafiile spinale reprezintă un grup heterogen de malformații congenitale rezultate din defecte ale închiderii tubului neural în primele stadii de dezvoltare embrionară. Consecințele neurologice, ortopedice, urologice și psihosociale influențează semnificativ dezvoltarea copilului. Această lucrare sintetizează impactul dizrafiilor spinale asupra dezvoltării, strategiile de evaluare și modalitățile actuale de intervenție și tratament, bazate pe literatura de specialitate. Cuvinte cheie: dizrafiile spinale, defecte de tub neural, mielomeningocel, dezvoltare motorie, hidrocefalie.

Summary. Spinal dysraphisms represent a heterogeneous group of congenital malformations resulting from defects in neural tube closure during the early stages of embryonic development. These anomalies include open forms, such as myelomeningoceles, and occult forms, such as lipomyelomeningoceles or diastematomyelia. Neurological, orthopedic, urological, and psychosocial consequences significantly influence the child's development. This paper synthesizes the impact of spinal dysraphisms on development, the evaluation strategies, and the current approaches to intervention and treatment, based on the specialized literature. Keywords: spinal dysraphisms, neural tube defects, myelomeningoceles, child development, hydrocephalus.

Cuvinte cheie: dizrafiile spinale, defect de tub neural, mielomeningocel, dezvoltare copil, neurochirurgie, hidrocefalie.

INTRODUCERE Dizrafiile spinale fac parte din categoria defectelor de tub neural, având o prevalență variabilă la nivel global, estimată între 0,17 și 6,4 cazuri la 1000 de nașteri [12]. Închiderea incompletă a tubului neural determină expunerea sau malpoziționarea structurilor nervoase, cu impact asupra funcției motorii, senzitive și autonome. Progresele în diagnosticul imagistic, chirurgia neonatală și managementul urologic au îmbunătățit prognosticul, însă afectările multisistemice rămân o provocare de durată pentru clinicieni și familii.

MATERIAL ȘI METODE Această lucrare reprezintă o sinteză a literaturii de specialitate, analizând ghiduri internaționale și studii recente privind impactul dizrafiilor spinale. Au fost sistematizate datele referitoare la formele clinice, metodele de diagnostic imagistic și strategiile terapeutice multidisciplinare.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Tipuri de dizrafii spinale. *Spina bifida aperta* include formele deschise: *Mielomeningocelul*, cea mai severă formă, caracterizată prin exteriorizarea țesutului neural, frecvent asociată cu hidrocefalie și malformația Chiari II; *Meningocelul*, formă cu hernierea meningelor, de obicei cu deficit neurologic minim; *Rachischisis*, cea mai severă formă, cu exteriorizarea măduvei și radiculelor, defect total de țesuturi moi și eliminări de LCR. *Dizrafiile oculte* sunt adesea identificate tardiv și includ: lipomielomeningocel, sinus dermal, diastematomieli, filum terminale îngroșat, mielocel. Acestea pot evolua spre „tethered cord syndrome” (măduvă ancorată) [5].

Impactul asupra dezvoltării copilului. *Dezvoltarea motorie:* Copiii prezintă frecvent slăbiciune musculară, paralizie parțială sau completă sub nivelul leziunii și instabilitate la mers. [15]. Peste 80% dintre copiii cu mielomeningocel necesită orteze [8]. *Dezvoltarea cognitivă:* Este corelată cu prezența hidrocefaliei și a shunturilor, observându-se dificultăți în funcțiile executive [4], [14]. *Dezvoltarea urologică:* Disfuncția neurogenă a vezicii necesită management precoce pentru a preveni afectarea renală [6]. *Dezvoltarea psiho-emoțională:* Există un risc crescut de anxietate și izolare socială [2].

Evaluare și diagnostic. Evaluarea neurologică periodică este esențială. RMN-ul reprezintă standardul de aur imagistic [9], iar ecografia spinală neonatală este utilă înainte de osificare. Evaluarea urologică (urodinamică) și cea ortopedică (pentru scolioză, picior strâmb, patologiei congenitale a șoldului sunt obligatorii) [13]. Cu scopul excluderii asocierii patologiei congenitale a șoldului la vârsta de 4 săptămâni este indicată efectuarea USG articulațiilor de șold [17].

Intervenții și tratament. *Chirurgia:* Corecția neonatală a mielomeningocelului este standardul, însă chirurgia fetală reduce necesitatea șuntării ventriculare [16]. *Reabilitarea:* Kinetoterapia și ortezele sunt cruciale. *Managementul urologic:* Se bazează pe cateterizare intermitentă și anticolinergice [11]. *Echipa multidisciplinară:* Colaborarea dintre neurochirurg, urolog, ortoped și psiholog este cheia succesului terapeutic.

Pacient D., 1 an, sex masculin.

Anamneza bolii: Copilul se consideră bolnav de la naștere. Intrauterin la 30 de săptămâni s-a determinat malformația sistemului nervos central și axului neural-spinal - spina bifida regiunea lombo-sacrală, și hidrocefalie. Copilul s-a născut în secția de obstetrică în IMSP IM și C. Consultat de medicii: neurochirurg, neurolog, genetician, cardiolog, chirurg și s-a stabilit diagnosticul prezumtiv de meningomiелocel, hidrocefalie congenitală. La vârsta 3 zile de viață, a fost transferat în secția chirurgie nou-născuți a IMSP IM și C.

Anamneza vieții: Născut S - 2, N - 2 , la termen – 39 săptămâni de gestație, prezentare craniană. Scor Apgar 7/8 puncte. Datele antropometrice la naștere: greutatea -3000 grame, talia - 50 cm.

Examenul obiectiv: *Starea generală a pacientului* – gravă după patologia de bază. *Poziția* forțată, în decubit lateral sting cu capul în extensie moderată din cauza formațiunii de volum lombo-sacrale. *Tegumentele* - culoare obișnuită, calde, T-36,6 *Sistemul respirator* - respirația spontană, liberă, auscultativ respirație bronhoviziculară pe toată aria pulmonară, raluri nu se ascultă, FR- 35 resp/ min. *Sistemul cardiovascular* – SpO2 99%, FCC 140 b/min, zgomotele cardiace ritmice, sonore, suflu nu se auscultă. *Sistemul digestiv* - abdomenul moderat balonat, simetric, moale și indolor la palpare pe tot parcursul. Bontul ombelical ligaturat. Anus beant. *Sistemul urinar* – incontinență urinară. *Status neurologic* – paraplegie flască inferioară, hipotonia și atrofia membrelor inferioare, disfuncție organe pelviene-anus beant, incontinență urinară. *Status localis:* În regiunea coloanei vertebrale lombo-sacrale se determină o formațiune de volum, neuniformă cu dimensiunile 10x8 cm, tensionată. Tegumentele supraiacente - fără zone de macerare și fistulizare. Forma capului – hidrocefalică cu dehiscența suturilor craniene și tensionarea fontanelei anterioare. Fontanela anterioară – 6 x 5 cm.

Examenul instrumental și imagistic: *Electromiografia sfîcterului anal și membrelor inferioare* – la momentul examinării inervația nervul peroneus bilateral- M răspunsul scăzut. EMG-superficial semne de denervare. *La momentul examinării inervației n.peroneus bilateral* -neuropatia de tip dimilizant. Unda F-n.tibialis dereglări L2-S1 *Ultrasonografia organelor interne cu aspect ecografic normal.* *Examenul eco-cardiografia-fără anomalii congenitale a cordului.* *USG coloana vertebrală, regiunea lombo-sacrală-* se vizualizează o formațiune 100x80mm conținut lichid cu multiple septuri și ecouri liniare (radicule). *Neurosonografia-* structurile medii

cerebrale nu sunt deviate, ventriculul lateral la nivelul coarnelor anterioare 35mm, ventriculul III - 17 mm. S-a depistat ventriculomegalie, care a fost confirmată prin CT cerebral, unde s-a stabilit hidrocefalie congenitală, comunicantă, evolutivă. *Tomografia computerizată a abdomenului și bazinului mic cu contrastare în dinamică* - Date imagistice CT sugestive pentru spina bifida L2-S1, sacul hernial localizat pe axul L1-S1 (meningomielocel). Pentru concretizarea diagnosticului se recomandă efectuarea IRM regiunii lombo-sacrate a coloanei vertebrale. *IRMN - 1,5 T Bazinului mic cu contrast* - Meningomielocel lombo-sacral L2-S1 posterior, median (cca 80x64x98mm), cu component mix polichistic septat/adipos, conține: conul medular spinal și radicule lombare. Spina bifida al corpilor vertebrali L2-S1.

Concluzie: conform datelor anamnezei, clinice, statusului localis și datelor imagistice- CT cerebral, CT și RMN a coloanei vertebrale regiunea lombo-sacrală, se stabilește diagnosticul clinic de malformație congenitală a axului neural spinal meningomielocel lombo sacral L2-S1 forma acoperită. Hidrocefalie comunicantă evolutivă, congenitală. Paraplegie flască inferioară. Disfuncția organelor pelviene.

Argumentarea indicației pentru operație: luând în considerație avansarea hidrocefaliei și prezența malformației congenitale spinale - meningomielocelului lombo-sacral, cu risc de iminența rupturii sacului herniar în locurile de efiliere maximă precum și datele imagistice care confirmă diagnosticul, s-au stabilit indicațiile medicale pentru efectuarea intervențiilor chirurgicale în două etape:

Prima etapă - la vîrsta de o luna s-a aplicat sunt ventriculo-peritoneal pe dreapta.

Etapă a doua, la vîrsta de 4 luni - rezecția sacului herniar și repararea MM.

Etapele intervenției chirurgicale: Fig 1, 2, 3.

Perioada postoperatorie - a decurs fara complicații. Examinarea neurologică în dinamică - dezvoltarea psihoverbală corespunde vârstei, dar nu s-a constatat ameliorarea paraplegiei membrelor inferioare și disfuncția organelor pelviene-cu prezența incontinența urinară și fecale. Electromiografia în dinamică a nervului peroneal înregistrează polineuropatie de tip dimelenizat pe fibrele motorie și sensitive. Pacientul nu prezintă complicații infecțioase urologice pe fundalul vezicii neurogene.

CONCLUZII

1. Dizrafiile spinale au un impact major asupra dezvoltării copilului, afectând mobilitatea, funcțiile senzoriale, urologice și cognitive.
2. Diagnosticul precoce și evaluarea imagistică detaliată (ultrasonografia fetală, RMN) sunt cruciale pentru planificarea tacticii de tratament.
3. Intervenția chirurgicală (prenatală sau postnatală) asociată cu evaluări neuro-funcționale poate îmbunătăți semnificativ prognosticul.
4. Reabilitarea fizică, suportul psihologic și educațional sunt componente cheie ale tratamentului pe termen lung.
5. Abordarea trebuie să fie multidisciplinară și adaptată nevoilor fiecărui copil pentru a maximiza calitatea vieții.

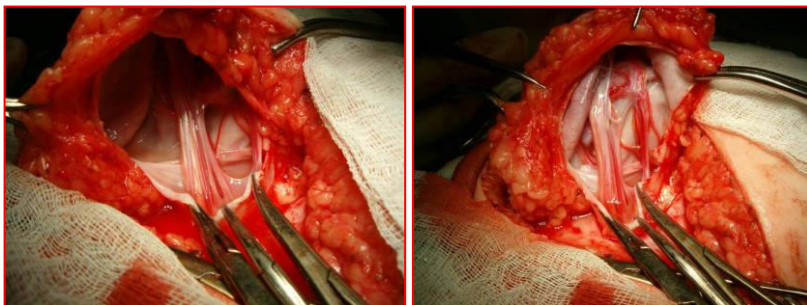


Figura 1, 2. Etapele intervenției chirurgicale



Figura 3. Aspectul plăgii postoperatorii

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE:

1. Adzick N. S. et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningoceles. In: New England Journal of Medicine. 2011, nr. 364 (11), p. 993–1004.
2. Bellin M. H., Dosa N. P. Family adaptation to childhood disability: A developmental perspective. In: Child: Care, Health and Development. 2013, nr. 39 (1), p. 1–12.

3. Bowman R. M. et al. Spina bifida outcome: a 25-year prospective. In: *Pediatric Neurosurgery*. 2001, nr. 34, p. 114–120.
4. Dennis M. et al. Neurocognitive function in spina bifida. In: *Developmental Disabilities Research Reviews*. 2006, nr. 12 (1), p. 6–14.
5. Hoffman H. J. et al. Tethered cord syndrome in children. In: *Child's Nervous System*. 2021, nr. 37, p. 123–136.
6. Kaefer M. et al. Improved renal function preservation in children with neurogenic bladder managed with intermittent catheterization and anticholinergics. In: *Journal of Urology*. 1999, nr. 162, p. 1068–1072.
7. Meuli M. et al. Fetal surgery for myelomeningocele: Experimental foundations and clinical experience. In: *Seminars in Pediatric Surgery*. 1996, nr. 5, p. 215–222.
8. Palisano R. et al. Developmental trajectories of mobility in children with disabilities. In: *Physical Therapy*. 2012, nr. 92 (2), p. 211–223.
9. Rossi A. et al. Imaging in spinal dysraphism. In: *Insights into Imaging*. 2020, nr. 11, p. 1–22.
10. Sandler A. L. Spina bifida: management and outcome. In: *Neurosurgery Clinics of North America*. 2010, nr. 21, p. 253–265.
11. Spina Bifida Association. Guidelines for the Care of People with Spina Bifida. In: SBA Publications. 2018.
12. Wong K., Zlotnik S. Neural tube defects: A review. In: *American Family Physician*. 2018, nr. 98 (7), p. 441–447.
13. Thomason P. et al. Orthopedic management in spina bifida. In: *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2018, nr. 38 (7), p. 364–371.
14. Bajurea A., Pogreban E. ” Rezultate ale tratamentului chirurgical al hidrocefaliei la copii”. În: *Materiale științifice Nr.2 .Conferința jubiliară cu participare internațională dedicată împlinirii 40 ani de la fondarea ImSP Imnstitutul Mamei și Copilului*. Chișinău, Moldova, 2022, 4-5 noiembrie, p. 11-15.
15. Scutaru V., Litovcenco A., Bajurea A., Scutaru R., Bulhac O. Distrofiile spinale. Algoritm de diagnostic și tratament. În: *Culegere de rezumate. Materiale științifice Nr.2 .Conferința jubiliară cu participare internațională dedicată împlinirii 40 ani de la fondarea ImSP Imnstitutul Mamei și Copilului*. Chișinău, Moldova, 2022, p. 69-70.
16. Bajurea A., Bulhac O. Surgical treatment outcomes of myelomeningocele. În: *Culegere de rezumate. Materiale științifice .Al VIII-lea Congres Național de Urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova și a 37-a ediție a Săptămânii Medicale Balcanice*. Chișinău, Moldova, 2023, în tipar.
17. Moroz Petru, Sandrosean Iurie, Sandrosean Argentina. Malformația luxantă a șoldului: Protocol Clinic Național (ediția II) PCN – 71, p. Chișinău, 2024, p.6.
18. Bernic, Jana, Pisarenco, Aliona, Revenco, Ina, Litovcenco, Anatolii, Bajurea, Ala, Petrovici, Virgil, Scutaru, Vadim, Gudumac, Eva. Comorbidități congenitale vicioase renoureterale și hidrocefalie la nou-născut. Studiu de caz și review asupra anomaliile congenitale asociate. In: *Pediatria fără frontiere*. 30-31 mai 2025, Chișinău. Chișinău: Print-Caro, 2025, pp. 44-56. ISBN 978-5-85748-167-7. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/230787

PENTRU AFECȚIUNI VASCULARE CONGENITALE COMPLEXE — O SOLUȚIE HIBRIDĂ: REPARARE PRIN EMBOLIZARE VASCULARĂ ȘI CHIRURGIA DESCHISĂ

**Alina Dănilă^{1,2}, Valeria Dănilă¹, Bogdan Savu³, Grosu Iurie⁴,
Eva Gudumac^{1,2}**

¹ *IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

² *IMSP Institutul Mamei și Copilului, CNȘP CP „Natalia Gheorghiu”*

³ *Disciplina Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, UMF „Grigore T. Popa”,
Iași, România*

⁴ *Medic primar Chirurgie generală, Spitalul Municipal „Anton Cincu”,
Tecuci, România*

Rezumat. Malformațiile vasculare congenitale la copii reprezintă un spectru larg de anomalii structurale ale vaselor de sânge și limfatice, prezente de la naștere, dar adesea manifestându-se ulterior prin durere, sângerare, ulceratii sau insuficiență de organ țintă. După clasificarea ISSVA (Societatea Internațională pentru Studiul Anomaliilor Vasculare), acestea se împart în tumori vasculare (ex. hemangiom infantil) și malformații vasculare (capilare, venoase, limfatice, arterio-venoase, combinate)[1][2]. Prevalența cumulată a malformațiilor congenitale de acest tip este de aproximativ 1–1,5%[3]. Managementul optim necesită echipe multidisciplinare (chirurghi pediatrici, radiologi, dermatologi, oncologi ș.a.) și strategii personalizate. Terapia include, după caz, tratamente medicale (β -blocante precum Propranololul pentru hemangioame infantile, inhibitori mTOR – Sirolimus – și alte terapii țintite pe căi moleculare) și proceduri intervenționale/chirurgicale (scleroterapie, embolizare, rezecție). În urma analizei literaturii actuale (revizuire narativă), raportăm că Propranololul este tratamentul de primă linie în hemangioamele infantile complicate[4], iar Sirolimusul arată eficiență semnificativă în malformațiile venoase și limfatice extinse[5]. Scleroterapia obține răspuns complet/parțial în >90% din cazurile de malformații limfatice macrochistice[6], iar embolizarea (eventual în mai multe etape) este esențială în malformațiile arterio-venoase pentru diminuarea debitului de șunt[5][7]. Se discută și noile terapii țintite (ex. inhibitori PI3K ca Alpelisib în sindroamele PROS – PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum) cu rezultate promițătoare[8][9]. Concluziile subliniază necesitatea unui protocol integrat

și orientări practice: diagnostic precis conform ISSVA, abordare multimodală individualizată și tratament în centre specializate.

Cuvinte-cheie: *malformații congenitale vasculare; ISSVA; hemangiom infantil; malformație venoasă; malformație limfatică; Sirolimus; Propranolol; scleroterapie; embolizare.*

Abstract. Congenital vascular malformations in children represent a wide spectrum of structural anomalies of the blood and lymphatic vessels, present at birth but often manifesting later through pain, bleeding, ulceration, or target organ dysfunction. According to the ISSVA classification, they are divided into vascular tumors (e.g., infantile hemangioma) and vascular malformations (capillary, venous, lymphatic, arteriovenous, combined). The estimated overall prevalence of these anomalies is approximately 1–1.5%. Optimal management requires multidisciplinary teams (pediatric surgeons, radiologists, dermatologists, oncologists, etc.) and individualized strategies. Therapy includes, depending on the case, medical treatments (β -blockers such as Propranolol for infantile hemangiomas, mTOR inhibitors like Sirolimus, and other targeted molecular therapies) and interventional/surgical procedures (sclerotherapy, embolization, resection). Based on this narrative literature review, Propranolol remains first-line therapy for complicated infantile hemangiomas, while Sirolimus shows significant efficacy in extensive venous and lymphatic malformations. Sclerotherapy achieves complete or partial response in over 90% of macrocystic lymphatic malformations, and embolization (often staged) is essential for arteriovenous malformations to reduce shunt volume. New targeted therapies (e.g., PI3K inhibitors such as Alpelisib for PROS syndromes) show promising results. The conclusions emphasize the need for an integrated protocol and practical guidelines: accurate ISSVA-based diagnosis, an individualized multimodal approach, and treatment in specialized centers.

Keywords: *congenital vascular malformations; ISSVA; infantile hemangioma; venous malformation; lymphatic malformation; Sirolimus; Propranolol; sclerotherapy; embolization.*

Introducere

Malformațiile vasculare congenitale (MVC) constituie anomalii rare ale sistemului circulator, apărute în timpul embriogenezei, rezultând dintr-un defect de dezvoltare vasculară[10][3]. Conform estimărilor recente,

prevalența cumulată a MVC este de ~1–1,5% din populația pediatrică[3]. Clasificarea convențională, propusă de Mulliken și Glowacki (1982) și apoi actualizată de ISSVA, diferențiază două mari categorii: tumori vasculare (ex. hemangioamele infantile, cu proliferare endotelială) și malformații vasculare stabile (capilare, venoase, limfatice, arterio-venoase, combinate)[1][2].

Trebuie subliniat că hemangioamele infantile, deși strâns studiate și tratate adesea cu Propranolol, reprezintă tumori vasculare și nu intră în discuția malformațiilor congenitale propriu-zise. Cele mai frecvente malformații la copil includ malformațiile venoase (majoritatea cazurilor) și malformațiile limfatice[2][5]. Clinic, aceste leziuni pot fi asimptomatice inițial, dar pe măsură ce copilul crește pot provoca durere (de ex. prin tromboză intralezională în malformații venoase), tulburări de drenaj limfatic în malformații limfatice sau ischemie/tulburări de creștere în malformații arterio-venoase[11][7]. Din perspectivă epidemiologică, hemangioamele infantile afectează ~5–10% dintre nou-născuți[4], iar incidența specifică a MVC variază după tip și sindroame asociate (de ex. malformația Klippel–Trenaunay – un tip combinat – apare sporadic).

Material și metode

Am realizat o revizuire narativă a literaturii medicale, concentrându-ne pe publicații relevante din ultimii 10–15 ani. Au fost analizate baze de date precum PubMed și Google Scholar, cu cuvinte-cheie precum „vascular malformations pediatric”, „Sirolimus vascular anomalies”, „sclerotherapy venous malformation” etc. Au fost selectate studii clinice, recenzii sistematice și ghiduri din jurnale recunoscute (Children, Frontiers in Pediatrics, Journal of Vascular Surgery, Journal of Pediatric Surgery, NEJM, Pediatrics etc.). Revizuirea a urmărit date despre clasificare, epidemiologie și tratamente (farmacologice și procedurale), punând accent pe dovezi actuale și consensuri internaționale.

Clasificare ISSVA și epidemiologie

Conform ISSVA 2018, malformațiile vasculare congenitale se clasifică după dinamica fluxului și vasele implicate[2]. Malformațiile capilare (flux lent) includ petele vasculare plane („port-wine stains”, nevus flammeus), tratate deseori cu laser vascular. Malformațiile venoase apar sub formă de canale venoase dilatate (ectazice), se pot extinde în țesuturi și sunt, de obicei, cu flux lent, cu simptomatologie legată de durere și tromboze locale[2][5].

Malformațiile limfatice (macro- sau microchistice) produc chisturi limfatice, infecții recurente și edeme; multe prezintă mutații somatice

PIK3CA[12][13]. Malformațiile arterio-venoase (AVM) sunt leziuni cu flux rapid: artere directoare comunică cu vene (prin nidus fără capilare intermediare), generând șunturi mari. AVM se pot manifesta prin puls supragrant și complicații severe (ulcerații, insuficiență cardiacă de șunt)[14][7].

Există și malformații combinate (ex. Klippel–Trenaunay) care asociază simultan componente capilare, venoase, limfatice și hiperplazie tisulară[12]. În practică, o clasificare sintetică utilizată (adaptată ISSVA) este prezentată în Tabelul 1.

Tabelul 1. Clasificarea (ISSVA 2018) – tipuri principale de anomalii vasculare

Clasificare (ISSVA 2018)	Exemple / Comentarii
Tumori vasculare (proliferative)	Hemangiomul infantil (apare la câteva săptămâni după naștere, cu fază de creștere activă); tratament de primă linie: Propranolol[4] și alte β -blocante.
Malformații capilare (flux lent)	Leziuni de tip „pete de vin” (nevus flammeus); frecvent în sindroame (ex. Sturge–Weber). Tratament: terapie laser cu pulsed-dye, eventual corticosteroizi locali.
Malformații venoase (flux lent)	Canale venoase serpiginose și ectazice (culoare bleu–maroniu); durere și flebolitiază frecventă. Scleroterapie (alcool, polidocanol); Sirolimus în forme extinse[5].
Malformații limfatice (flux lent)	Rețele limfatice dilatate: macro- și microchistice (cavernoase), se pot infecta. Scleroterapie (alcool, OK-432); Sirolimus (în cazuri diseminate)[5].
Malformații arterio-venoase (flux rapid)	Nidus arteriovenos direct, risc de insuficiență cardiacă și ulcerare. Intervențional: embolizare stadiată; chirurgical: rezecție după control angiografic.
Malformații combinate	Asociază mai multe tipuri (ex. Klippel–Trenaunay: capilar + venos + limfatic + hipertrofie tisulară). Necesită abordare multimodală interdisciplinară.

Dintre sindroamele asociate MVC, Klippel–Trenaunay (capilar–veno–limfatic + hiperplazie tisulară) și CLOVES (malformații vasculare + supracrestere segmentară) sunt notabile[12]. Factorii genetici actuali includ mutații somatice în căile RAS–MAPK și PI3K–AKT–mTOR: de exemplu, mutațiile PIK3CA sunt frecvente în malformațiile limfatice și venoase extinse (sindroame PROS)[15], iar mutațiile în TEK/TIE2 se regăsesc în forme venoase și în sindromul Klippel–Trenaunay[15]. Noile clasificări ISSVA includ aceste gene în descrierea anomaliilor, orientând terapia țintită[12][8].

Algoritmi terapeutici și tratament medical

Abordarea clinică urmărește clasificarea precisă și selectarea terapiei după tipul și severitatea leziunilor. În general, se urmează următorul algoritm:

- confirmarea diagnosticului prin imagistică (ultrasonografie Doppler, RMN angiografic) și, după caz, investigații genetice;
- evaluarea de către echipa multidisciplinară pentru elaborarea planului terapeutic[16];
- tratament inițial nechirurgical sau medicamentos în cazurile în care intervențiile locale sunt insuficiente sau riscante;
- proceduri intervenționale (scleroterapie, embolizare) urmate de excizie chirurgicală în cazurile resectabile.

Autorii subliniază beneficiul deliberărilor periodice ale echipei complexe (chirurghi pediatri, radiologi intervenționali, dermatologi, oncologi, patologi etc.) pentru personalizarea tratamentului[16].

În continuare discutăm principalele opțiuni terapeutice medicale, cu accent pe tratamentele emergente.

Tratamentul medical

Propranololul a devenit tratamentul de primă linie în hemangioamele infantile proliferative. Studiul multicentric NEJM (2015) a demonstrat eficiența Propranololului (3 mg/kg/zi oral, 6 luni), cu regresie completă/semnificativă în ~60% cazuri, față de 4% în grupul placebo[4]. Efectele secundare (hipotensiune, bradicardie, hipoglicemie) au fost rare și comparabile cu placebo[4]. La copiii cu hemangioame mari, segmentare sau cu risc vital/funțional, inițierea timpurie a terapiei cu Propranolol (sub supraveghere pediatrică) este acum recomandată. Pentru hemangioamele cutanate mici, Timololul topic este uneori utilizat.

Hemangioamele congenitale (fully formed at birth) nu răspund la Propranolol și, dacă sunt simptomatice, necesită tratament local sau chirurgical.

Sirolimusul (rapamicina), un inhibitor mTOR, a revoluționat managementul malformațiilor vasculare complexe. Mecanismul său (blocarea căii PI3K–AKT–mTOR) limitează proliferarea endotelială și angiogeneza anormală[17][5]. În studiul sistematic al lui Freixo et al. (J Vasc Surg 2020), Sirolimusul per os a dat rezultate foarte bune în malformațiile venoase (reducere de volum în 88,9% din cazuri) și limfatice (ameliorare clinică în 94,9%) și în tumorile vasculare cu fenomen Kasabach–Merritt (coagulopatie cu trombocitopenie)[5]. Totuși, malformațiile arterio-venoase majore nu au răspuns semnificativ la Sirolimus[5].

Profilul de siguranță este acceptabil: reacții adverse frecvente includ stomatite, infecții ușoare, hiperlipidemie; un caz grav de infecție cu *Pneumocystis jirovecii* a impus includerea profilaxiei antimicrobiene în protocol[18][5]. În practică, doza inițială recomandată este ~0,8 mg/m² de 2 ori/zi (ținând nivel plasmatic 5–15 ng/mL)[19]. Se monitorizează regulat funcția hepatică, hemoleucograma, profilul lipidic și nivelul plasmatic al Sirolimusului. Sirolimusul este indicat în special pentru malformațiile extinse, nerezecabile chirurgical sau recidivate, ori ca terapie adjunctă pre- sau post-intervențional.

Alte terapii țintite

Descoperirile genetice recente permit terapii mai precise. Inhibitorii PI3K (ex. Alpelisib) au fost autorizați pentru sindroamele de supracrestere legate de PIK3CA (PROS)[8]. Studiile demonstrează că Alpelisib ameliorează semnificativ simptomele și reduce volumul leziunilor în malformațiile venoase și limfatice care poartă mutații PIK3CA/TEK[9][8]. De exemplu, un raport recent (Scientific Reports 2023) arată răspuns radiologic la 14 din 18 pacienți și îmbunătățire clinică rapidă pentru toți pacienții tratați cu Alpelisib, precum și normalizarea markerilor de coagulare (D-dimeri) în cazul coagulopatiilor asociate[9][8].

Inhibitori MEK (pentru mutații RAS), AKT sau VEGF au fost propuși în cazuri individuale, dar dovezile sunt încă limitate. Alte molecule studiate includ Imatinib (în malformații cu activare c-Kit) și mTOR-inhibitori de generație nouă (Everolimus). În general, terapia țintită se utilizează când implicațiile genetice sunt cunoscute, ca tratament adjuvant la strategiile convenționale.

Tratament intervențional și chirurgical

Scleroterapia este de rutină în malformațiile vasculare cu flux lent (preponderent venoase și limfatice). Prin injectarea de agenți sclerozanți (alcool etilic, Polidocanol, Bleomicină etc.) în rețeaua anormală, se obțin fibroză și reducerea leziunii. Studiile arată că peste 90% din malformațiile limfatice macrochistice răspund parțial sau complet la scleroterapie[6].

În malformațiile venoase, scleroterapia îmbunătățește durerea și funcția: un studiu Mayo Clinic a raportat scăderi semnificative ale scorului durerii, iar 83% dintre pacienți ar recomanda tratamentul după proceduri multiple[7]. Eficacitatea depinde de tipul leziunii – scleroterapia e mai puțin eficientă în malformațiile venoase microfistulare sau foarte complexe. Pentru malformațiile limfatice, agenți precum OK-432 (Picibanil) pot fi utilizați pentru inducerea fibrozei. Procedurile necesită adesea sedare sau anestezie la copii.

Scleroterapia combinată cu Sirolimus a fost descrisă ca sigură și eficientă în malformațiile limfatice cervico-faciale complexe la sugari[20].

Embolizarea are rol în malformațiile arterio-venoase și, ocazional, în anumite malformații vasculare extinse care au ramuri arteriale semnificative. Embolizarea transarterială cu particule (PVA), agenți lichizi (N-butyl-cianoacrilat, Onyx) sau coiluri metalice vizează scăderea debitului de șunt și reducerea vasodilatației secundare. Ea se realizează în etape pentru leziuni extinse, în colaborare strânsă cu radiologi intervenționali.

Un studiu clinic a arătat că embolizarea/scleroterapia poate scădea semnificativ durerea în malformațiile arterio-venoase și malformațiile venoase, fără diferențe majore de complicații între ele[7]. Totuși, malformațiile arterio-venoase mari rareori sunt vindecate definitiv doar prin embolizare; obiectivul este adesea paliativ și pregătirea pentru rezecție chirurgicală ulterioară. Embolizarea poate fi contraindicată în malformațiile foarte mici sau foarte superficiale.

Excizia chirurgicală rămâne indicată pentru leziuni localizate, bine delimitate și resectabile fără afectare funcțională semnificativă. În multe cazuri, chirurgia este combinată cu reducere prealabilă (prin scleroterapie/embolizare) pentru a minimiza vascularizația anormală. Deși poate fi curativă în malformații mici (ex. unele VM limitate), riscul recurenței este ridicat dacă rezecția este incompletă.

Indicația este pusă individual: de exemplu, sindromul Klippel–Trenaunay poate necesita chirurgie corectivă ortopedică sau reconstrucție

venoasă/limfatică, pe lângă tratamentele vasculare[12][6]. În concluzie, opțiunile procedurale (scleroterapie, embolizare, rezecție) trebuie integrate într-un algoritm terapeutic adaptat tipului de malformație.

Tabelul 2. Principalele tipuri de anomalii vasculare și opțiuni de tratament

Tipul anomaliei vasculare	Tratamentul medical	Tratamentul intervențional / chirurgical
Hemangiom infantil	Propranolol oral 3 mg/kg/zi (6–12 luni)[4]; timolol topic pentru cazuri mici	Laser vascular (pulsed-dye) pentru leziuni cutanate; rezecție tardivă a rezidului cosmetic, după caz
Malformație venoasă (VM)	Sirolimus (forme extinse)[5]; antiinflamatoare în tromboflebită	Scleroterapie (alcool, polidocanol); pot fi necesare multiple ședințe[7]; rezecție parțială după reducerea volumului lezional
Malformație limfatică (LM)	Sirolimus (forme complexe)[5]; antibioterapie în infecții recurente	Scleroterapie (OK-432, alcool); drenaj chirurgical (când este compresivă); rezecție limitată dacă este bine delimitată
Malformație arterio-venoasă	— (nu s-au demonstrat terapii medicamentoase eficiente)[5]	Embolizare stadiată (acrilate, coiluri) pentru reducerea debitelor; rezecție parțială post-embolizare; monitorizare cardiacă
Sindrom vascular combinat	Terapie mixtă: Sirolimus pentru supracrestere; tratament al complicațiilor (ex. anticoagulante în KTS)	Scleroterapie + chirurgie corectivă (ortopedică sau reconstructivă) după planificare interdisciplinară

În plus, managementul complicațiilor asociate este crucial: se tratează tromboflebita cu anticoagulante în cazurile cu coagulopatie intravasculară localizată, se asigură suport nutrițional și fizic la copiii cu leziuni extinse, iar monitorizarea psihosocială este adesea necesară datorită impactului estetic și funcțional al leziunilor[21][16].

Concluzii și recomandări pentru practică

Malformațiile vasculare congenitale la copii solicită o abordare complexă, bazată pe clasificarea corectă ISSVA și pe colaborarea interdisciplinară. Recomandăm:

1. Diagnostic clar și multidisciplinar: folosiți criteriile clinice, imagistice și, dacă este posibil, teste genetice pentru clasificarea leziunii conform ISSVA[1][12]. Centrele de referință pediatrică ar trebui să includă echipe de chirurgie, radiologie intervențională, hematologie etc. pentru planificarea tratamentului[16].

2. Tratament medical de primă linie acolo unde este cazul:

– în hemangioamele infantile complicate, Propranololul oral (3 mg/kg/zi) reprezintă standardul de aur[4];

– pentru malformațiile venoase și limfatice extinse, Sirolimusul oral este, în prezent, terapia de alegere (capabil să reducă volumul și să amelioreze simptomele în majoritatea cazurilor)[5];

– în formele complexe (ex. CLOVES, KTS), tratamentul țintit (ex. Alpelisib în mutații PIK3CA) este o opțiune promițătoare și trebuie evaluat în centre cu experiență.

3. Terapie intervențională precoce:

– scleroterapia se recomandă ca primă abordare în VM și LM (mai ales macrochistice), datorită eficienței ridicate raportate (>90% succes parțial/total în LM)[6];

– embolizarea este indicată mai ales în AVM, etapizat, pentru controlul hemodinamic;

– intervențiile procedurale pot fi repetate și combinate în funcție de răspunsul observat[7][6].

4. Rolul chirurgiei: rezecțiile se rezervă cazurilor resectabile fără risc major (de obicei după reducerea volumului lezional), sau atunci când stabilitatea hemodinamică și funcțională permite intervenția. În sindroamele combinate, corecțiile ortopedice și reconstructive adiționale trebuie integrate în planul terapeutic individual.

5. Supraveghere și ajustare: tratamentul trebuie reevaluat periodic. Deoarece multe tratamente sunt paliative, se recomandă ședințe de urmărire cu criterii de răspuns stabilite (ex. scădere >20% a volumului la RMN)[16]. În caz de recidivă sau progresie, se poate relua terapia medicală (de exemplu, reluarea Sirolimusului la agravarea malformațiilor limfatice după întrerupere)[22].

Optimizarea managementului medico-chirurgical al malformațiilor vasculare congenitale depinde de o terapie integrată. Recomandăm abordarea personalizată, ghidată de clasificarea ISSVA și de experiența echipelor multidisciplinare specializate.

Bibliografie:

1. Bouwman FCM, Verhoeven BH, Klein WM, et al. Congenital vascular malformations in children: From historical perspective to a multidisciplinary approach in the modern era – a comprehensive review. *Children (Basel)*. 2024;11(5):567.
2. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children. *Plast Reconstr Surg*. 1982;69(3):412–422.
3. Lee BB, Antignani PL, Baraldini V, et al. ISVI–IUA consensus document: Diagnostic guidelines of vascular anomalies: Vascular malformations and hemangiomas. *Int Angiol*. 2015;34(4):333–374.
4. de Miguel-Fernández L, Laborda A, Malgor RD, et al. Multidisciplinary management of venous malformations: A systematic review of sclerotherapy agents. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2022;10(4):907–918.
5. Freixo C, Martí L, Ortiz R, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. *J Vasc Surg*. 2020;71(1):318–327.e1.
6. Bowman J, Johnson J, McKusick M, Driscoll DJ, Clay RP. Outcomes of sclerotherapy and embolization for arteriovenous and venous malformations. *Semin Vasc Surg*. 2013;26(1):48–54.
7. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 2015;372(8):735–746.
8. Kim H, Brinjikji W, Pham MH, et al. Clinical effectiveness and safety of sirolimus in pediatric patients with complex vascular anomalies: Necessitating personalized and comprehensive approaches. *Front Pediatr*. 2023;11:1304133.
9. Huerta CT, Beres AL, Englum BR, et al. Management and outcomes of pediatric lymphatic malformations: A systematic review from the APSA Outcomes and Evidence-Based Practice Committee. *J Pediatr Surg*. 2024;59(10):161589.

10. Sterba M, Pokorná P, Zdrzilová-Dubská L, et al. Targeted treatment of severe vascular malformations harboring PIK3CA and TEK mutations with Alpelisib is highly effective with limited toxicity. *Sci Rep*. 2023;13:12888.
11. Cunniff C, Blei F, Burrows P, et al. International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) 2018 classification: A comprehensive update for radiologists and clinicians. *Int Angiol*. 2018;37(3):173–194.
12. Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular anomalies classification: Recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015;136(1):e203–e214.
13. Greene AK, Couto RA. Vascular anomalies: Current overview of the field, nomenclature, and future directions. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20(2):104–108.
14. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Viojoice (Alpelisib) prescribing information. East Hanover (NJ): Novartis Pharmaceuticals; 2022.
15. van de Kar AL, et al. Efficacy of pulsed dye laser therapy in port-wine stains and other vascular malformations. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):443–451.
16. Patel M, Upton J, Chandra S. Pediatric vascular anomalies: Classification, current treatments, and evolving management strategies. *Pediatr Radiol*. 2018;48(8):1080–1093.
17. Yang MY, Schwarz Y, Advincula A. Update on management of venous malformations in children. *Curr Pediatr Rev*. 2021;17(3):206–214.
18. Somia N, Greene AK. Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(4 Suppl):e281–e294.
19. Dietz HC. Disorders of transforming growth factor beta (TGF- β) and related families: Vascular malformations. *Clin Genet*. 2012;82(3):208–220.
20. Loh A, Tan TT, Liu A. Malformations – part 2: Vascular tumors and malformations – approach to diagnosis and multidisciplinary management. *Clin Radiol*. 2020;75(6):400–414.
21. Qi W, Yin CG, Wang S, Pan D, Chen XL, Hu GD. Sclerotherapy combined with sirolimus for the treatment of complex cervicofacial lymphatic malformations in infants: avoiding the need for tracheostomy. *J Neurointerv Surg*. 2025 Jan 23. Epub ahead of print.

ATREZIA INTESTINALĂ – MANAGEMENT TERAPEUTIC ȘI REZULTATE – EXPERIENȚA UNUI CENTRU TERȚIAR DE CHIRURGIE PEDIATRICĂ NEONATALĂ

**Elena Hanganu^{1,2}, Dana-Ioana Luca¹, Dina Al Namat-Rosca^{1,2}, Elena
Țarcă^{1,2}, Alice Grudnicki^{1,2}**

*¹ Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Maria", Iași,
Secția Clinică Chirurgie Pediatrică I*

² Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”

INTRODUCERE:

Atrezia intestinală este cea mai frecventă cauză de obstrucție intestinală neonatală. Diagnosticul poate fi antenatal sau postnatal odată cu apariția varsăturilor bilioase și a distensiei abdominale. Prevalența (Europa) este de 0,3-1,1/10.000 nou-născuți. Atrezia intestinală reprezintă 2/3 din ocluziile intestinale ale nou-născutului [1].

Atrezia jejunaleă este asociată cu fibroză chistică, mal rotație, volvulus și apare la aproximativ 1 din 5.000 de nou-născuți vii [2]. Incidența este similară la sexul masculin și feminin, iar aproximativ unul din trei nou-născuți este prematur. Deși majoritatea cazurilor sunt considerate sporadice, au fost descrise și cazuri familiale de atrezie intestinală. Este în general acceptat faptul că atrezia jejunaleă apare ca urmare a unui accident vascular ischemic intrauterin la nivelul intestinului mijlociu, care afectează unul sau mai multe segmente ale intestinului deja dezvoltat [3].

Această lucrare prezintă experiența autorilor în ceea ce privește diagnosticul pozitiv și al anomaliilor asociate, managementul operator și rezultatele postoperatorii în cazurile de atrezie intestinală.

Performanța diagnostică a ecografiei prenatale în identificarea atreziei intestinale este variabilă (25-90%), fiind descrise diferite criterii ecografice de diagnostic prenatal, precum polihidramnios și dilatarea anșelor intestinale. Mai mulți factori, cum ar fi vârsta gestațională la momentul ecografiei, numărul criteriilor ecografice utilizate, experiența examinătorului și prezența afecțiunilor asociate pot explica variabilitatea detectării prenatale [4].

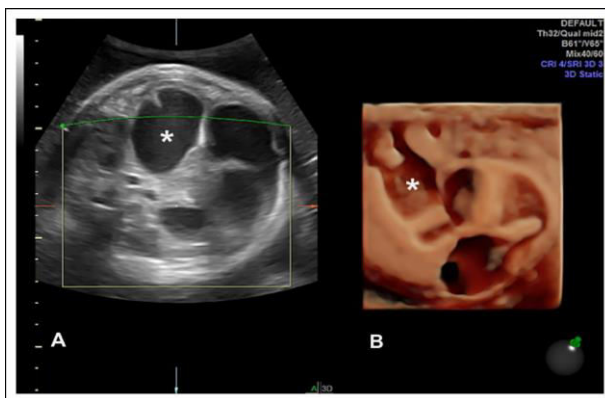


Fig. 1: (*Prenatal Diagnosis of Jejunal Atresia by 3-D Ultrasonography and MRI Werner, Heron et al. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada , Volume 41, Issue 11, 1529 - 1530, DOI: 10.1016/j.jogc.2018.06.022*): Ultrasonografie 2-D (Figura 1A) și 3-D (Figura 1B), HDlive (GE Healthcare, Chicago, IL), efectuate la 31 de săptămâni de gestație, au evidențiat dilatarea anselor intestinale (Figura 1A, Figura 1B, asteriscuri) asociată cu stomac distins și polihidramnios, sugerând o obstrucție intestinală.

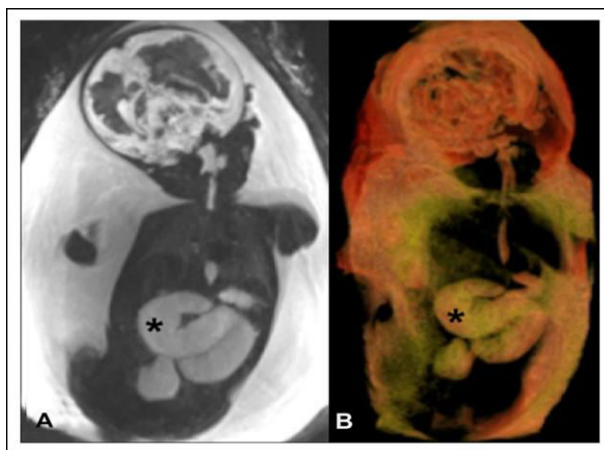


Fig. 2: (*Prenatal Diagnosis of Jejunal Atresia by 3-D Ultrasonography and MRI Werner, Heron et al. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada , Volume 41, Issue 11, 1529 - 1530, DOI: 10.1016/j.jogc.2018.06.022*): RMN coronal ponderat T2 (Figura 2A) cu reconstrucție 3-D (Figura 2B), efectuat la 32 de săptămâni de gestație, a confirmat dilatarea anselor intestinale proximale și polihidramnios, cu suspiciune de atrezie jejunală (Figura 2A, Figura 2B, asteriscuri), segmentele de colon fiind normale.

Etiopatogenia rămâne incomplet elucidată, fiind descrisă în literatură asocierea unui accidentul vascular ischemic intrauterin (săptămâna a 10-a sau mai târziu în timpul vieții intrauterine) determinat de compresie, volvulus, invaginație, ștrangulare sau ocluzia embolică a ramurilor vaselor mezenterice. Înjuria vasculară, urmată de ischemie și anomalii morfologice influențează structura și funcția intestinului proximal și distal rămas. Apar astfel modificări imunohistochimice: discrepanțe ale componentelor neuronale ale segmentelor proximal și distal de segmentul intestinal atrezic, dar și modificări microscopice: aspectul neuronilor și al celulele ganglionare din plexul mienteric a fost semnificativ scăzut în segmentele proximal și distal, (perturbare în maturizarea diferitelor componente ale sistemului nervos enteric) [5, 6, 7].

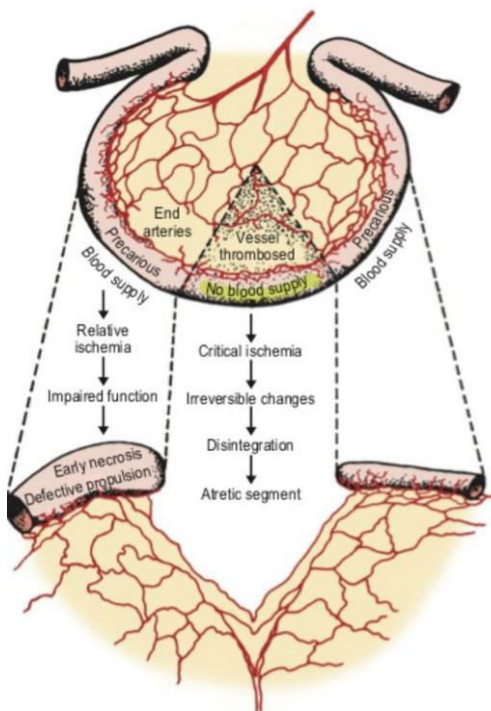


Fig 3: Reprezentare schematică a modificărilor vasculare și a dezvoltării ulterioare în atrezia intestinală (Duodenal and Intestinal Atresia and stenosis- Clinical Gate, Louw, JH. Congenital intestinal atresia and stenosis in the newborn. Observations on its pathogenesis and treatment. Ann R Coll Surg Engl. 1959; 25:209–234)

În diagnosticul diferențial al atreziei intestinale trebuie luate în considerare megacolonul congenital (vărsături bilioase, absența tranzitului în primele zile, test rectal pozitiv pentru meconiu, aspect radiologic tip „semilună mată”), ileusul meconial, atrezia colonică și chisturile de duplicație intestinală, traumatismele la naștere, medicația maternă, hipotiroidismul. Investigații suplimentare, precum tranzitului digestiv superior cu substanță de contrast, clisma cu substanță de contrast, biopsia rectală și testarea pentru deleția genei $\Delta F508$ sau testul sudorii pentru excluderea fibrozei chistice asociate, pot fi necesare [8, 9, 10].

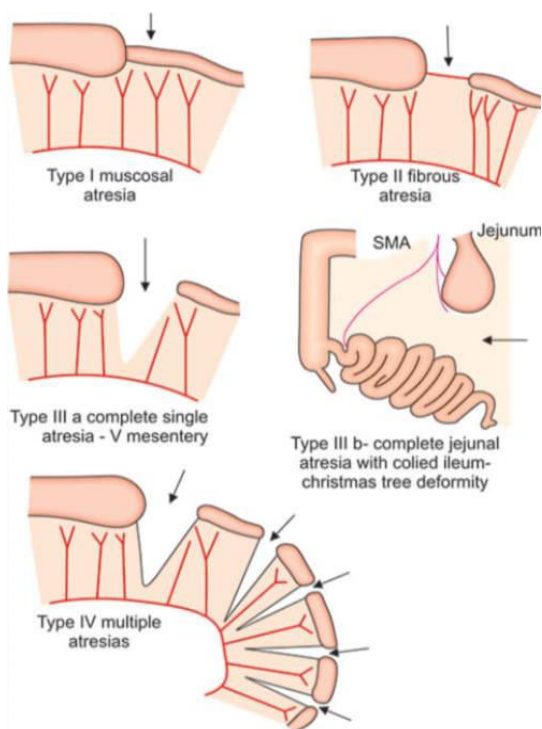


Fig. 4: Clasificarea Grosfeld: a atreziilor intestinale definește leziunile pe baza localizării și severității obstrucției, de la formele ușoare cu membrană intraluminală (Tip I) sau discontinuitate cu cordon fibrotic (Tip II), până la forme complexe cu defect mesenteric (Tip IIIa), variante 'apple peel' cu pierdere extensivă de intestin (Tip IIIb) și multiple atrezii (Tip IV). Această sistematizare permite standardizarea diagnosticului, orientarea intervenției chirurgicale și evaluarea prognosticului postoperator [11].

Tabloul clinic al atreziei intestinale se caracterizează prin vărsături bilioase precoce, absența tranzitului intestinal, distensie abdominală variabilă, precum și dificultate respiratorie secundară comprimării diafragmului. În examinarea fizică pot fi identificate unde peristaltice de luptă și, la tuseul rectal, eliminarea de mucozități sau materii cenusii. Tegumentele pot prezenta o nuanță verzuie, iar semnele de peritonită apar tardiv. Triada clasică constă în vărsături bilioase, distensie abdominală și lipsa tranzitului intestinal. Radiografia abdominală evidențiază niveluri hidroaerice orizontale, opacitate abdomen inferior și anse intestinale dilatate [12, 13].



Figura 5: (Mahsoub M, Apple-peel intestinal atresia. Case study, Radiopaedia.org (Accessed on 12 Jan 2026) <https://doi.org/10.53347/rID-215875>, DOI:<https://doi.org/10.53347/rID-215875>): Clismă cu substanță de contrast- evidențiază calibru redus al colonului, compatibil cu microcolon, cu cecumul situat sus și pe partea stângă, datorită rotației incomplete.



Figura 6: (Mahsoub M, Apple-peel intestinal atresia. Case study, Radiopaedia.org (Accessed on 12 Jan 2026) <https://doi.org/10.53347/rID-215875>, DOI:<https://doi.org/10.53347/rID-215875>): **Radiografia abdominală simplă-** evidențiază dilatare semnificativă a anșelor intestinale în partea dreaptă și mediană a abdomenului, fără aer în colon până la nivelul rectului.

Managementul chirurgical

Tratamentul de elecție al atreziei intestinale rămâne intervenția chirurgicală, efectuată prin laparotomie exploratorie. Tratamentul chirurgical al atreziilor intestinale depinde de localizarea leziunii, constatări anatomice, afecțiuni asociate identificate intraoperator și lungimea intestinului restant [14]. Rezeția intestinului proximal dilatat și hipertrofiat, urmată de anastomoză primară termino-terminală, cu sau fără calibrare a segmentului proximal, reprezintă tehnica cea mai frecvent utilizată. Evaluarea intraoperatorie implică aprecierea lungimii intestinului, examinarea macroscopică a anselor, verificarea stării de rotație și identificarea eventualelor atrezii multiple. Se recomandă, de asemenea, testarea permeabilității intestinale subiacente pentru a detecta eventuale leziuni subtile sau segmente neperfuzate. Segmentul atretic este rezecat, ținând cont de discrepanța dintre capătul proximal și cel distal. Restabilirea continuității digestive se realizează prin anastomoză, după modelarea capătului proximal și diminuarea calibrului anselor proximale. Reducerea calibrului poate fi obținută prin rezeție în bizou la 45° pe fața antimezostenică, pe o lungime de 5–6 cm în amonte, sau prin plicatură endoluminală, procedee menite să optimizeze calibru și să prevină dilatarea postoperatorie. În cazurile cu discrepanțe mari între segmente sau stări de fragilitate a anselor proximale, se pot realiza derivații digestive temporare, precum jejuno- sau ileostomii, urmând ca restabilirea continuității intestinale să fie efectuată ulterior [15, 16].

Întârzierea diagnosticului poate conduce la afectarea viabilității intestinale (~50%), necroză și perforație (10–20%), tulburări hidro-electrolitice și sepsis. Managementul preoperator trebuie să includă decompresie gastrică și resuscitare cu fluide pentru corectarea dezechilibrelor electrolitice și a hipovolemiei. Antibioterapia trebuie inițiată în cazul suspiciunii de perforație sau infecție [17].

Până în anii 1950, mortalitatea chirurgicală la nou-născuții cu atrezie intestinală era de 80–90%, majoritatea cazurilor fiind determinate de prezentarea tardivă și dismotilitatea intestinului proximal dilatat. În prezent, rata de supraviețuire depășește 90%, datorită recunoașterii disfuncției intestinului proximal, îmbunătățirilor tehnicii anastomotice, calității materialului de sutură și dezvoltării nutriției parenterale totale (NPT). Prognosticul rezervat rămâne doar la nou-născuții cu malformații congenitale severe asociate sau sindrom de intestin scurt [18].

Lungimea normală a intestinului subțire la termen este ≈ 250 cm; la prematuri, 160–240 cm. Cu dezvoltarea NPT, dietelor enterale speciale și managementului farmacologic al sindromului de intestin scurt, vechile estimări privind necesitatea unui intestin ≥ 100 cm pentru supraviețuire pot să nu mai fie aplicabile. Păstrarea lungimii intestinului în detrimentul unei anastomoze defectuoase trebuie evitată. Nu se recomandă proceduri de lungire intestinală în timpul operației inițiale; acestea pot fi necesare ulterior pentru reducerea dependenței de NPT [19, 20].

Tapering-ul sau plicatura segmentului dilatat este utilă dacă rezecția proximală ar conduce la pierdere intestinală semnificativă și poate fi efectuat până la a doua porțiune a duodenului. Cecul poate fi mobilizat spre stânga pentru a lărgi mezenterul și a evita răsucirea anastomozei. Rezecția proximală cu tapering se poate realiza până la 35 cm. Segmentul rezecat poate fi anastomozat distal sau exteriorizat ca stoma [21, 22]

Anastomoza primară poate fi contraindicată în cazul peritonitei, volvulusului cu afectare vasculară, ileusului meconial sau atreziei tip III(b) [23, 24]. În aceste situații, poate fi necesară exteriorizarea ambelor capete ale atreziei. În cazul asocierii cu Gastroschizis, atrezia poate fi unică sau multiplă, localizată în intestinul subțire sau gros. Managementul curent recomandă evaluarea precoce a intestinului, cu amânarea reparării atreziei pentru 4–6 săptămâni postoperator, în cazul peel-ului minim.

În atrezie tip III(b), benzile de restricție de pe marginea liberă a mezenterului distal trebuie secționare pentru a optimiza vascularizația. În cazuri de viabilitate intestinală incertă, rezultatele pe termen lung se îmbunătățesc prin rezecția și tapering-ul segmentului proximal dilatat, cu rezecție limitată distal. Conservarea lungimii intestinale prin multiple anastomoze poate crește morbiditatea; stentul din Silastic poate fi utilizat pentru multiple anastomoze primare, pentru evaluarea permeabilității și a integrității anastomotice [25, 26].

Nutriția parenterală este obligatorie, începută cât mai curând și continuată până la tolerarea alimentației enterale complete. Alimentația enterală poate fi inițiată când aspiratul gastric este clar, pierderile minime și pacientul evacuează scaun. Alimentația se începe prin tub la 20 mL/kg/zi, continuu, crescând cu 20–30 mL/kg/zi. Alimentația orală începe când sugarul este alert, sugă și tolerează ≥ 8 mL/h prin tub. Disfuncția gastrointestinală tranzitorie este frecventă, cu etiologie multifactorială: intoleranță la lactoză, malabsorbție prin stază și suprapopulare bacteriană, diaree [27, 28].

Rezultatul funcțional depinde de: localizarea atreziei (ileonul se adaptează mai ușor decât jejunul), maturitatea intestinului și lungimea intestinului, dificil de determinat postnatal. Valva ileocecală este critică pentru adaptarea rapidă a intestinului [29].

Tehnici chirurgicale:

1. **Tehnica Santulli (Fig. 7)**
2. **Ileostomie “în teavă de pușcă” (Fig. 8)**
3. **Tehnica Bishop-Koop (Fig. 9)**

Bishop-Koop și Santulli sunt tehnici de enterostomie temporară utilizate în principal în atrezia intestinală cu colon distal mic sau intestin proximal dilatat, pentru a proteja anastomoza și a permite adaptarea colonului distal.

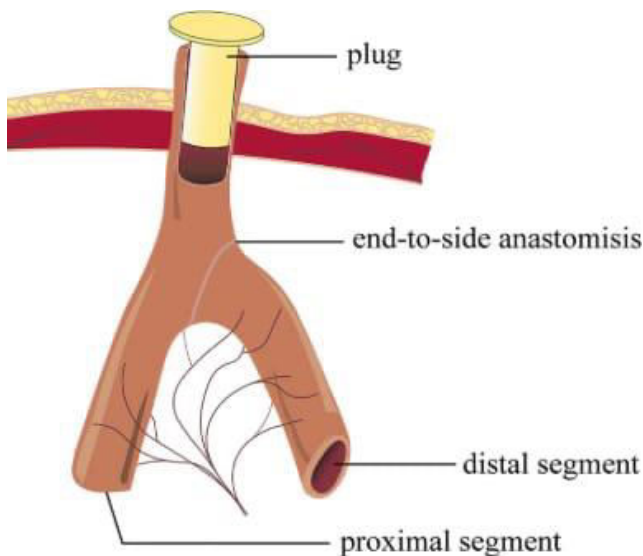


Figura 7: Tehnica Santulli constă în exteriorizarea laterală a segmentului proximal dilatat, cu reintroducerea segmentului distal printr-o anastomoză laterală, astfel încât o parte din conținutul proximal trece distal, iar stomia servește în continuare ca drenaj parțial. Această metodă favorizează trecerea treptată a conținutului distal, fiind tehnic mai simplă, dar de asemenea necesită ulterior închiderea stomei [16].

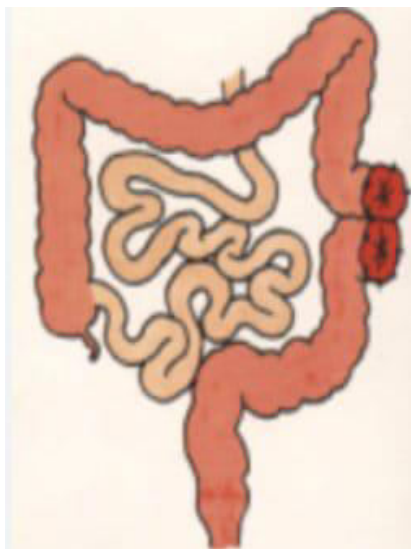


Figura 8: Ileostomie “în țeavă de puscă”: Intestinul este exteriorizat, cu margini eversate și fixate la piele, ceea ce permite scurgerea eficientă a conținutului intestinal și reduce riscul de contaminare a cavității abdominale și suprasolicitare a anastomozei distale [16].



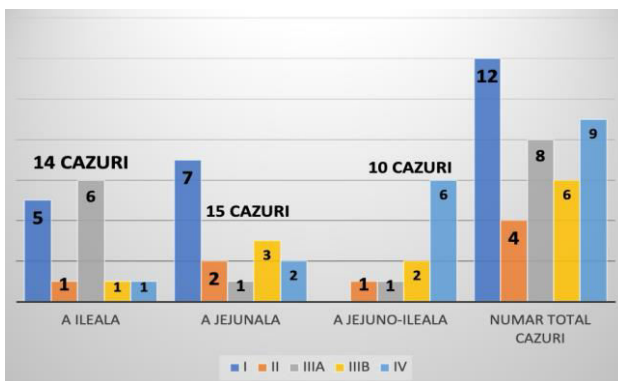
Figura 9: Tehnica Bishop-Koop implică exteriorizarea segmentului proximal dilatat ca stomă terminală și realizarea unei anastomoze laterale între intestinul distal și segmentul exteriorizat. Aceasta permite trecerea parțială a conținutului distal, protejând totodată anastomoza și reducând riscul de complicații, dar necesită reintervenție pentru închiderea stomei [16].

Tabelul 1: Caracteristici în funcție de tipul de atrezie

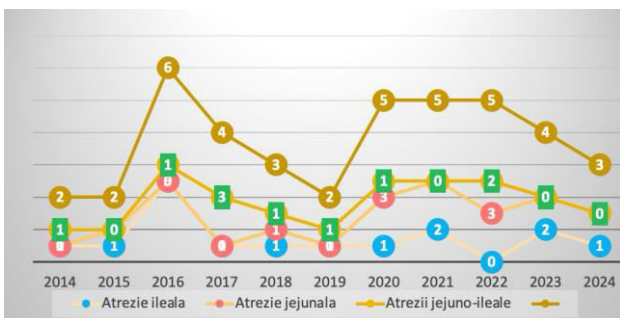
Variabila	Atrezie ileală (n=14)	Atrezie jejunală (n=15)	Atrezie ileo-jejunală (n=10)
Masculin/Feminin	5/10	9/5	3/7
Vârsta gestațională (săptămâni)	34-39	32-39	33-38
Greutate la naștere (g)	1900-3200	1800-3900	1600-3500
Alte anomalii congenitale (n, %)	4 (28%)	4 (27%)	6(60%)
Sepsis (n, %)	2 (14%)	7 (47%)	6 (60%)
Durata spitalizării (zile)	12-30	13-120	25-150
Mortalitatea (n, %)	1 (7%)	1 (7%)	0 (0%)
Illeus meconial	1 caz	2 cazuri	4 cazuri
Peritonita prin perforație intestinală	2 cazuri	4 cazuri	3 cazuri

MATERIAL SI METODA: Analiza statistica retrospectivă a fost efectuată în cadrul Clinicii de Chirurgie Pediatrică, de la Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii “Sf. Maria”, Iași în perioada ianuarie 2014 – septembrie 2024, pe un lot de 39 de nou-nascuți cu diagnosticul de atrezie intestinală. Variabilele examinate au fost tipul de atrezie, anomaliiile congenitale asociate, tipul de intervenție chirurgicală și rezultatele postoperatorii. Au fost utilizate metode statistice standard.

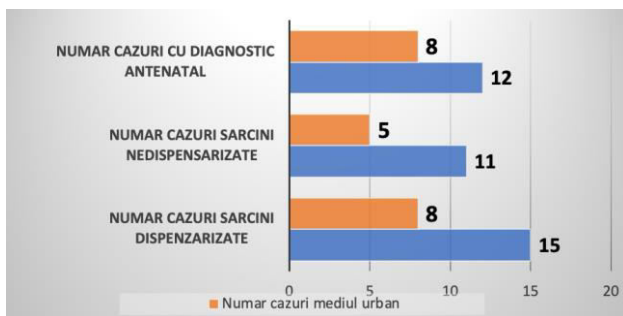
REZULTATE: Lotul de studiu a cuprins 39 de pacienți (22 nou-nascuți de sex feminin, 17 nou-născuți de sex masculin), dintre care: 15 cazuri de atrezie jejunală (38,4%) 14 cazuri de atrezie ileala (35,8%) si 8 nou-născuți cu atrezie jejuno-ileală (20,5%).



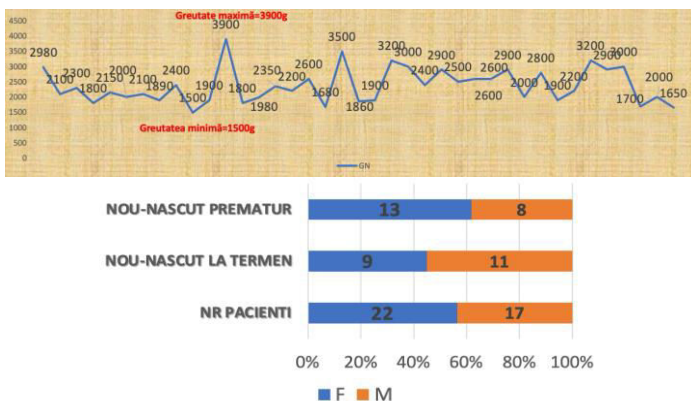
Grafic 1: Distribuție în funcție de formele anatomice de atrezie intestinală



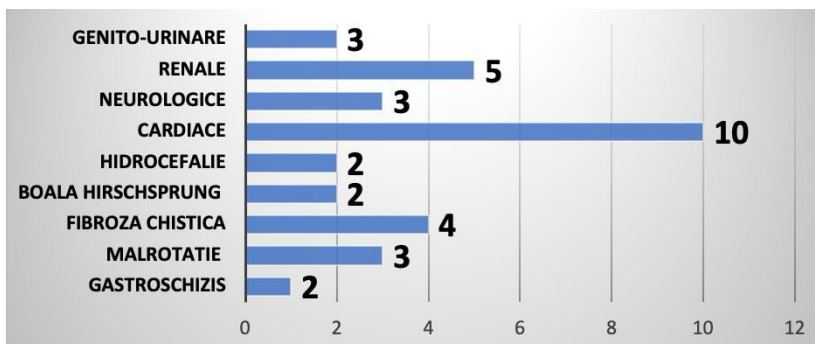
Grafic 2: Distribuție pe ani a bolnavilor cu atrezie intestinală



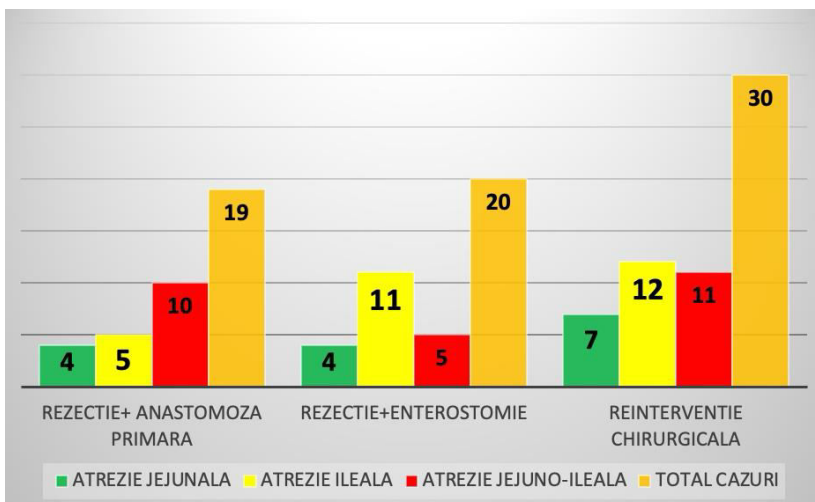
Grafic 3: Distribuția cazurilor în funcție de mediul de proveniență și dispensarizarea sarcinii (6,2 % din cazuri au fost nou-nascuti proveniti din sarcini nedispensarizate).



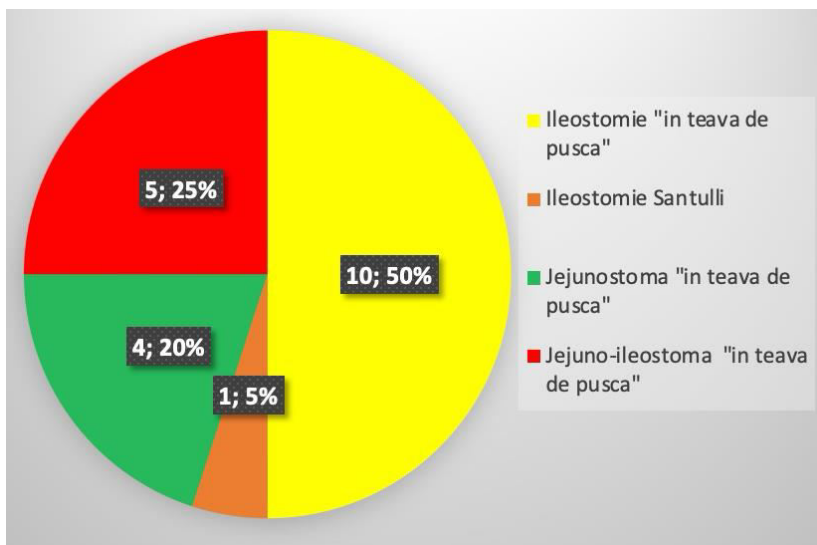
Grafic 3, 4: Distribuția cazurilor în funcție de sex, vârstă de gestație și greutate la naștere (Greutatea la naștere si varsta gestationala a nou-nascutului cu atrezie jejunală a fost semnificativ mai mica decat a nou-nascutului cu atrezie ileală).



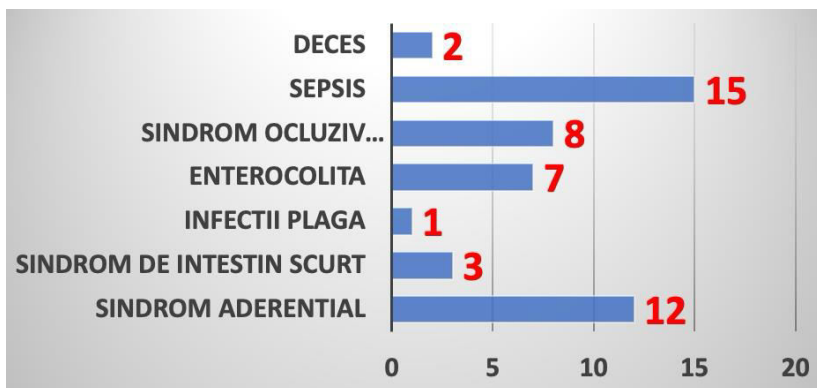
Grafic 5: Distribuția cazurilor în funcție de anomaliile asociate: *In lotul de studiu perforația intestinală și peritonita meconială a fost mai frecventă la cazurile cu atrezie ileală. 4 cazuri au fost diagnosticate ca având fibroza chistica asociată. S-a înregistrat un singur caz de atrezie intestinală asociată gastroschizisului.*



Grafic 6: Managementul chirurgical- *19 pacienți au fost supuși intervenției chirurgicale de tip laparotomie, rezecție și anastomoză primară, iar la 20 dintre nou-nascuți s-a practicat rezecție intestinală cu enterostomie.*



Grafic 7: Managementul chirurgical



Grafic 8: Complicații postoperatorii, nr. decese

Evoluția a fost complicată de sepsis în 15 cazuri. Mortalitatea în lotul de studiu a fost de 2 cazuri cu deces prin insuficiența multiplă de organ în cadrul sepsisului. Durata spitalizării a fost cuprinsă între 2 săptămâni și 6 luni.

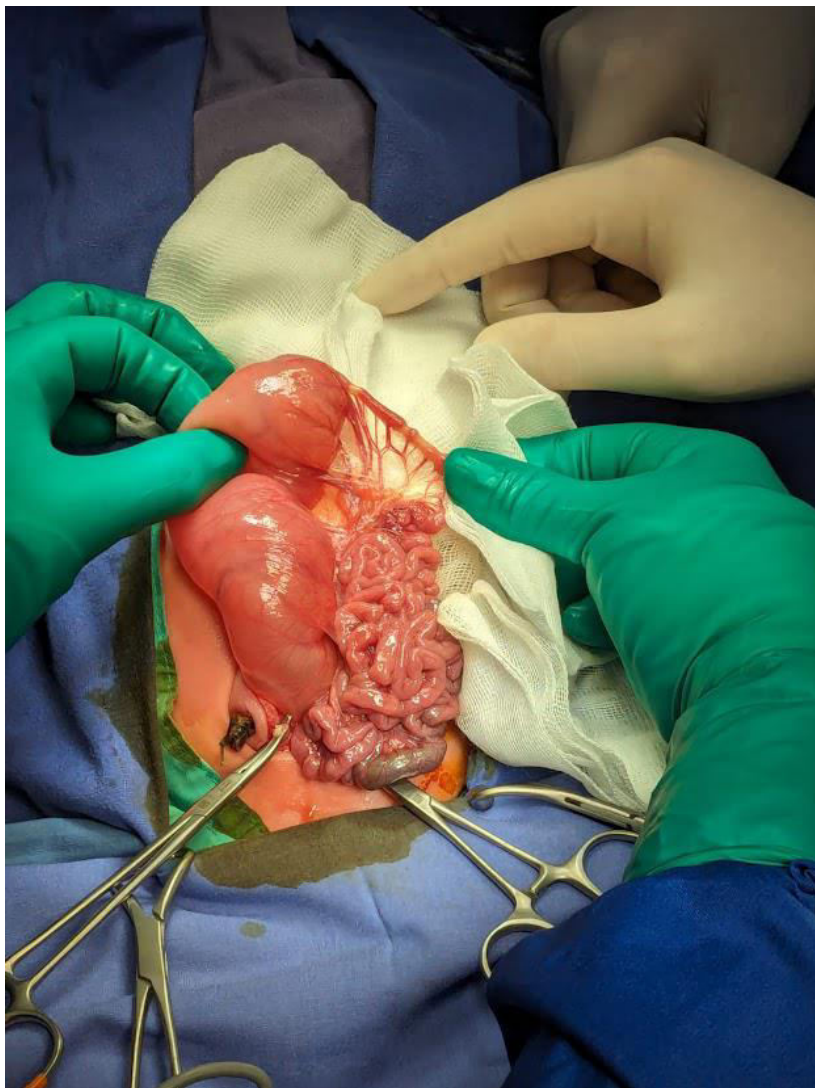


Figura 10. Caz clinic 1 (arhiva autori) aspect intraoperator de Atrezie jejunală tip I (la aproximativ 15 cm de unghiul Treitz).

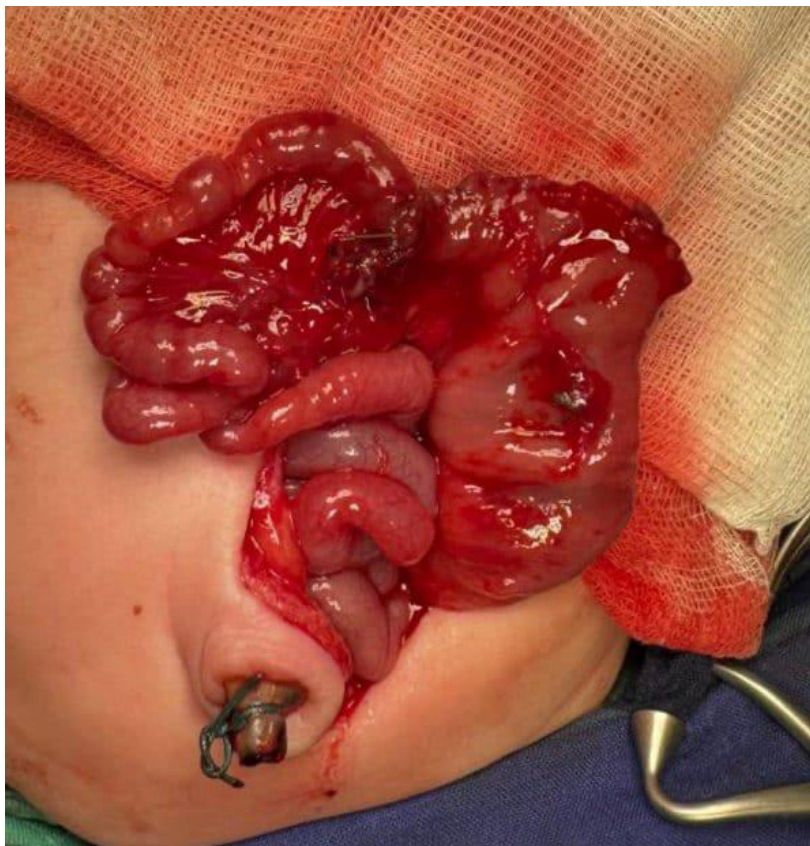


Figura 11. Caz clinic 1 (arhiva autori) Management chirurgical: Laparotomie, rezectie segment atretic ~15 cm, modelaj capăt proximal, anastomoza jejuno-jejunala termino-terminală.

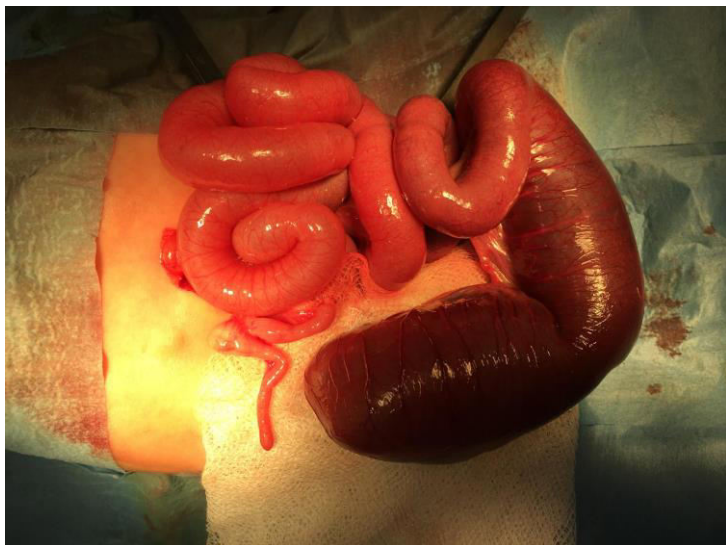
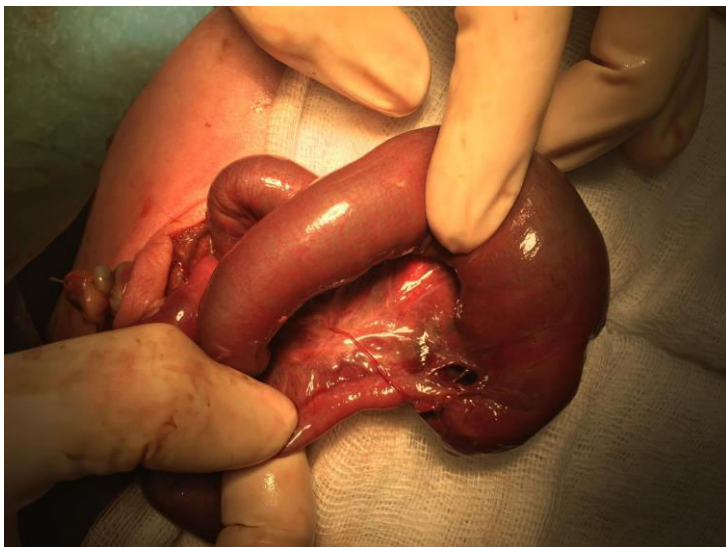


Figura 12, 13: Caz clinic 2 (arhiva personală)- aspect intraoperator de Atrezie ileală asociată peritonitei meconiale. Managementul chirurgical: laparotomie, rezecție segmentară ileală la locul zonei de atrezie cu perforație, ileostomie “în țeavă de pușcă”.

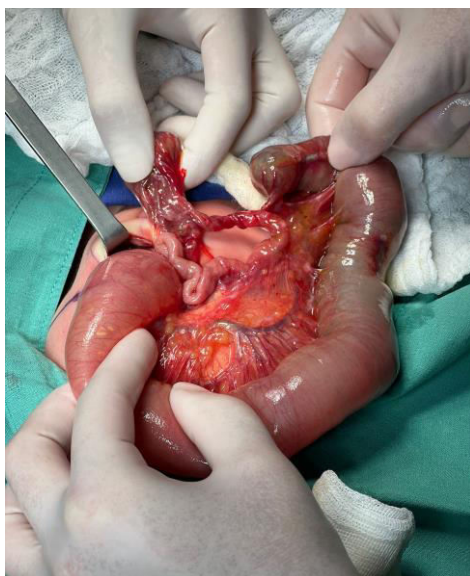
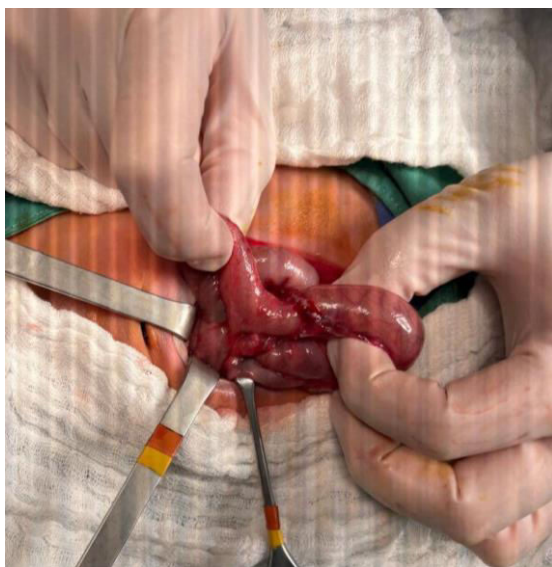


Figura 14, 15: Caz clinic 3 (arhiva personală)- aspect intraoperator de Atrezie intestinală tip IV; Managementul chirurgical: laparotomie, rezecție segment atretic ~25 cm+ modelaj capăt proximal, anastomoza jejuno-jejunală termino-terminală.

Discuții

Atreziile intestinale sunt malformații congenitale cu prognostic bun în condiții de diagnostic precoce și tratament chirurgical imediat. Condiția necesară pentru succesul tratamentului atreziei intestinale o constituie un diagnostic precoce. Diagnosticul preoperator s-a bazat pe tabloul clinic și examenul radiologic, iar cele mai multe cazuri de atrezie cu diagnostic antenatal au provenit din mediul rural (12 cazuri/39). Numărul de nou-născuți prematuri cu atrezie intestinală în lotul studiat a fost mai mare decât numărul de nou-născuți la termen, 6,2%- sarcini dispensarizate – 16 cazuri/39. Cel mai frecvent tip de atrezie întâlnit: Atrezia tip I. Tratamentul chirurgical a fost adaptat în funcție de tipul de atrezie, de malformațiile congenitale asociate, de momentul diagnosticului și de lungimea intestinului rezecat. 23% dintre cazuri au necesitat o singură etapă de tratament chirurgical, restul -interventii chirurgicale etapizate. Evoluția nefavorabilă a fost influențată de apariția insuficienței multiple de organ, peritonitei, sindrom aderențial, sepsisului (2 decese/39 cazuri). Tehnicile anastomotice actuale, dezvoltarea nutriției parenterale totale sunt motivele principale care au îmbunătățit semnificativ supraviețuirea în ultimii ani. Anomalii congenitale asociate și sindromul de intestin scurt sunt factori de prognostic negativ.

Chiar în prezența unor factori de risc asociați precum prematuritatea sau prezența altor malformații, supraviețuirea nou-născutului cu atrezie intestinală este ridicată, datorită standardizării tratamentului chirurgical respectiv datorită progreselor înregistrate în terapia intensivă neonatală.

Bibliografie:

1. Best KE, Tennant PW, Addor MC, Bianchi F, Boyd P, Calzolari E, Dias CM, Doray B, Draper E, Garne E, Gatt M, Greenlees R, Haeusler M, Khoshnood B, McDonnell B, Mullaney C, Nelen V, Randrianaivo H, Rissmann A, Salvador J, Tucker D, Wellesly D, Rankin J. Epidemiology of small intestinal atresia in Europe: a register-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012 Sep;97(5):F353-8. doi: 10.1136/fetalneonatal-2011-300631. PMID: 22933095.
2. Dalla Vecchia, LK, Grosfeld, JL, West, KW, et al. Intestinal atresia and stenosis: A 25-year experience with 277 cases. *Arch Surg.* 1998; 133:490–496.
3. Louw, JH. Congenital intestinal atresia and stenosis in the newborn. Observations on its pathogenesis and treatment. *Ann R Coll Surg Engl.* 1959; 25:209–234.
4. Cremin, BJ, Cywes, S, Louw, JH. Small intestine. In: Cremin BJ, Cywes S, Louw JH, eds. *Radiological Diagnosis of Digestive Tract Disorders in the Newborn:*

A Guide to Radiologists, Surgeons, and Paediatricians. London: Butterworths; 1973:62.

5. Louw, JH, Barnard, CN. Congenital intestinal atresia: Observations on its origin. *Lancet*. 1955; 269:1065–1067.

6. Abrams, JS. Experimental intestinal atresia. *Surgery*. 1968; 64:185–191.

7. Puri, P, Fujimoto, T. New observations on the pathogenesis of multiple intestinal atresias. *J Pediatr Surg*. 1988; 23:221–225.

8. Hays, DM. Intestinal atresia and stenosis. In: Ravitch M, ed. *Current Problems in Surgery*. Chicago: Year Book Medical; 1969:3.

9. Louw, JH. Resection and end-to-end anastomosis in the management of atresia and stenosis of the small bowel. *Surgery*. 1967; 62:940–950.

10. Blanck, C, Okmian, L, Robbe, H. Mucoviscidosis and intestinal atresia. A study of four cases in the same family. *Acta Paediatr Scand*. 1965; 54:557–565.

11. Gross RE. Congenital atresia of the intestine and colon. In: Gross RE, editor. *The Surgery of Infancy and Childhood: Its Principles and Techniques*. Philadelphia (PA): WB Saunders; 1953. p. 150-66.

12. Cremin, BJ, Cywes, S, Louw, JH. Small intestine. In: Cremin BJ, Cywes S, Louw JH, eds. *Radiological Diagnosis of Digestive Tract Disorders in the Newborn: A Guide to Radiologists, Surgeons, and Paediatricians*. London: Butterworths; 1973:62.

13. Wasch, MG, Marck, A. The radiographic appearance of the gastrointestinal tract during the first day of life. *J Pediatr*. 1948; 32:479–489.

14. Dalla Vecchia, LK, Grosfeld, JL, West, KW, et al. Intestinal atresia and stenosis: A 25-year experience with 277 cases. *Arch Surg*. 1998; 133:490–496.

15. Louw, JH. Congenital intestinal atresia and severe stenosis in the newborn. *S Afr J Clin Sci*. 1952; 3:109–129.

16. Louw, JH. Resection and end-to-end anastomosis in the management of atresia and stenosis of the small bowel. *Surgery*. 1967; 62:940–950.

17. Grosfeld, JL. Jejunoileal atresia and stenosis, section 3: The small intestine. In: Ravitch MM, Welch KJ, Benson CD, et al, eds. *Pediatric Surgery*. Chicago: Year Book Medical; 1986:838.

18. Hays, DM. Intestinal atresia and stenosis. In: Ravitch M, ed. *Current Problems in Surgery*. Chicago: Year Book Medical; 1969:3.

19. de Lorimier, AA, Harrison, MR. Intestinal plication in the treatment of atresia. *J Pediatr Surg*. 1983; 18:734–737.

20. Ramanujan, TM. Functional capability of blind small bowel loops after intestinal remodeling techniques. *Aust N Z J Surg*. 1984; 54:145–150.

21. Kimura, K, Perdzynski, W, Soper, RT. Elliptical seromuscular resection for tapering the proximal dilated bowel in duodenal or jejunal atresia. *J Pediatr Surg*. 1996; 31:1405–1406.

22. Kling, K, Applebaum, H, Dunn, J, et al. A novel technique for correction of intestinal atresia at the ligament of Treitz. *J Pediatr Surg.* 2000; 35:353–355.
23. Grosfeld, JL, Ballantine, TV, Shoemaker, R. Operative management of intestinal atresia and stenosis based on pathologic findings. *J Pediatr Surg.* 1979; 14:368–375.
24. Touloukian, RJ. Intestinal atresia. *Clin Perinatol.* 1978; 5:3–18.
25. Festen, S, Brevoord, JC, Goldhoorn, GA, et al. Excellent long-term outcome for survivors of apple peel atresia. *J Pediatr Surg.* 2002; 37:61–65.
26. Waldhausen, JH, Sawin, RS. Improved long-term outcome for patients with jejunoileal apple peel atresia. *J Pediatr Surg.* 1997; 32:1307–1309.
27. Grosfeld, JL. Jejunoileal atresia and stenosis, section 3: The small intestine. In: Ravitch MM, Welch KJ, Benson CD, et al, eds. *Pediatric Surgery*. Chicago: Year Book Medical; 1986:838.
28. Haller, JA, Jr., Tepas, JJ, Pickard, LR, et al. Intestinal atresia. Current concepts of pathogenesis, pathophysiology, and operative management. *Am Surg.* 1983; 49:385–391.
29. Rode, H, Millar, AJW. Jejuno-ileal atresia and stenosis. In: Puri P, ed. *Newborn Surgery*. 2nd ed. London: Hodder Arnold; 2003:445.

EPIFIZIOLIZA JUVENILĂ DE CAP FEMURAL

Maria Jalbă, Alexandr Jalbă, Argentina Sandroșean

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Abstract

The retrospective study conducted on eight patients with slipped capital femoral epiphysis, treated between 2022 and 2024 demonstrated a clear predominance of pubertal boys (87.5%), with a mean age of 13–14 years, and a relatively balanced distribution between right and left hip involvement. Clinically, external rotation deformity and pain were present in all patients, while limited range of motion and limping were frequently observed. Radiologically, most patients presented with moderate or severe slips (grade II – 50%, grade III – 25%). Treatment included skeletal traction in 62.5% of cases and closed reduction in 37.5% when needed, followed in all cases by surgical fixation with Kirschner wires, a standard procedure intended to stabilize the epiphysis and prevent further displacement. The main conclusion highlights that favorable outcomes depend on achieving accurate anatomical stabilization of the femoral head using minimally traumatic techniques, instituted as early as possible after diagnosis.

Rezumat

Studiul retrospectiv efectuat pe 8 pacienți cu epifizioliză juvenilă de cap femural, tratați în perioada 2022–2024 a evidențiat predominanța cazurilor la băieții pubertari (87,5%), cu vârsta medie de 13–14 ani, și o afectare relativ echilibrată între șoldul drept și cel stâng. Clinic, rotația externă a membrului afectat și durerea au fost universale, iar limitarea mobilității și șchiopătarea au fost frecvent întâlnite. Radiologic, majoritatea pacienților au prezentat forme moderate sau severe (gradul II – 50%, gradul III – 25%). Tratamentul a inclus tracțiune scheletică (62,5%) și reducere închisă (37,5%) în cazurile necesare, urmate în toate situațiile de fixarea chirurgicală cu broșe Kirschner, procedură standard menită să stabilizeze epifiza și să prevină progresia alunecării.

Cuvinte cheie. *Epifizioliza juvenilă de cap femural, tratament.*

Introducere. Epifizioliza juvenilă a capului femural (EJCF) reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni ortopedice ale adolescenței și constă în alunecarea metafizei femurale proximale în raport cu epifiza, prin zona de cartilaj de creștere (fiză). Această deplasare are tipic direcția posterioară și

inferioară, mecanismul patogen implicând o combinație de forțe de torsiune și compresiune care acționează asupra unei fize aflate într-o perioadă de vulnerabilitate structurală [9,15]. Afecțiunea apare aproape exclusiv în perioada pubertară, în special între 10 și 16 ani, când zona de creștere suferă modificări hormonale semnificative, fiind predispusă la cedare sub sarcinile mecanice normale ale mersului sau ale activității fizice. Vârsta pubertară constituie cel mai important interval de risc, atât din punct de vedere endocrin, cât și biomecanic [5,7]. Deși majoritatea cazurilor sunt considerate idiopatice, EJCF este o afecțiune cu etiologie complexă și multifactorială. Obezitatea este factorul de risc cel mai bine stabilit, crescând substanțial încărcarea axială asupra fizei femurale; prevalența obezității la copiii diagnosticați cu epifizioliză este semnificativ mai mare decât în populația generală [12,13]. În plus, tulburările endocrine – hipotiroidismul, hipopituitarismul, deficitul de hormon de creștere, hipogonadismul sau tratamentele hormonale – afectează structura și rezistența cartilajului de creștere, modificând echilibrul dintre proliferarea și maturarea condrocitelor [11,17]. EJCF poate evolua insidios, cu simptomatologie discretă sau nespecifică, precum durere la nivelul genunchiului, coapsei sau șoldului, ceea ce contribuie la întârzieri în diagnostic. În numeroase cazuri debutul este minim traumatic sau chiar aparent spontan, fiind consecința cedării progresive a unei fize fragilizate [1,6]. Studiile biomecanice arată că zona hipertrofică a fizei are cea mai redusă rezistență la stresurile de rotație, predispunând la alunecare progresivă [2]. EJCF este bilaterală în 20–40% dintre cazuri, iar riscul de afectare contralaterală este asociat cu sexul masculin, obezitatea și prezența patologiilor endocrine [10,16]. Clasificarea Loder, care împarte epifizioliza în formă stabilă și instabilă, este considerată un predictor esențial al prognosticului: forma instabilă este asociată cu un risc crescut de necroză avasculară [4,10]. Diagnosticul imagistic are un rol central. Radiografia pelvisului în incidență antero-posterioară și în poziția Lauenstein permite identificarea alunecării epifizei și aprecierea severității. Semne precum linia Klein sau reducerea unghiului epifizo-metafizar sunt utile pentru detectarea formelor precoce sau minime [3]. Diagnosticul precoce este critic, deoarece întârzierea tratamentului crește riscul de deformare femuro-acetabulară, impingement și artroză precoce [8,14].

Așadar, epifizioliza juvenilă de cap femural este o afecțiune cu implicații importante asupra dezvoltării articulației coxofemorale. Identificarea factorilor de risc, recunoașterea precoce a simptomelor și instituirea rapidă a

tratamentului sunt elemente esențiale pentru prevenirea complicațiilor și menținerea funcției șoldului la vârsta adultă.

Scopul lucrării. Evaluarea particularităților de diagnostic clinic, imagistic și a tratamentului în epifizioliza juvenilă de cap femural.

Material și metode. A fost efectuat un studiu retrospectiv pe 8 pacienți tratați în anii 2022-2024 în secția de ortopedie pediatrică a CNȘP de Chirurgie Pediatrică „N. Gheorghiu” cu diagnoza de EJCP. Metodele de diagnostic utilizate au fost: clinice cu aprecierea semnelor tipice, imagistice prin radiografii în 2 incidențe, repetate la toate etapele tratamentului, CT.

Rezultate. Analiza lotului de pacienți incluși în studiu a evidențiat o distribuție specifică vârstei pubertare, intervalul cu cea mai mare incidență fiind cuprins între 13–14 ani, categorie care a reprezentat 75% dintre cazuri. Vârstele mai mici, de 10–12 ani, au însumat 12,5%, iar adolescenții de 15–16 ani au constituit, de asemenea, 12,5% din total. Această distribuție reliefează perioada pubertară ca fiind momentul critic pentru apariția epifiziolizei juvenile de cap femural, caracterizată prin vulnerabilitatea structurală a cartilajului de creștere. În ceea ce privește distribuția după sex, predominanța netă a genului masculin a fost evidentă, cu 87,5% pacienți de sex masculin, comparativ cu doar 12,5% pacienți de sex feminin. Această diferență confirmă tendința observată și în literatura internațională, unde băieții prezintă un risc crescut de dezvoltare a acestei patologii în perioada pubertară. Analiza localizării anatomice a afecțiunii a arătat o distribuție relativ echilibrată: șoldul drept a fost afectat în 50% dintre cazuri, cel stâng în 37,5%, iar afectarea bilaterală a fost prezentă la 12,5% dintre pacienți. Prezența formelor bilaterale subliniază necesitatea evaluării atente a șoldului contralateral la momentul diagnosticului. Tabloul clinic a fost dominat de manifestările funcționale caracteristice epifiziolizei juvenile. Toți pacienții au prezentat rotație externă a membrului afectat (100%), simptom considerat tipic pentru această patologie. De asemenea, limitarea flexiei și abducției a fost documentată în 75% dintre cazuri, reflectând restricția mecanică indusă de alunecarea epifizară. Schiopătarea a fost, de asemenea, prezentă în 75% dintre pacienți, confirmând impactul biomecanic asupra mersului. Sindromul algic, frecvent localizat la nivelul coapsei, genunchiului sau șoldului, a fost raportat de 100% dintre pacienți, subliniind caracterul simptomatic și invalidant al bolii. Evaluarea radiologică a permis încadrarea severității alunecării capului femural conform gradelor de afectare. Astfel, gradul I de deplasare a fost identificat în 25% dintre cazuri, gradul II în 50%,

reprezentând forma predominantă, iar gradul III, corespunzător formelor severe, a fost prezent în 25% dintre pacienți. Această distribuție evidențiază prezența unui număr semnificativ de forme moderate și severe, ceea ce poate influența prognosticul și strategia terapeutică. În ceea ce privește conduita terapeutică, majoritatea pacienților (62,5%) au beneficiat inițial de tracțiune scheletică, utilizată pentru reducerea stresului asupra fizei, înlăturarea redorilor și ameliorarea simptomelor. Reducerea închisă a capului femural a fost realizată în 37,5% dintre cazuri, situații în care alinierea epifizei a necesitat intervenție mecanică controlată. Indiferent de tratamentul inițial, toți pacienții (100%) au fost supuși ulterior intervenției chirurgicale, realizată prin fixarea capului femural la nivelul colului cu trei broșe Kirschner, tehnica standard menită să stabilizeze epifiza și să prevină progresia alunecării.

Concluzii. Scopul tratamentului în EJCF constă în obținerea sinostozei pe zona fizară a capului cu colul femural. Rezultatele tratamentului sunt în dependență directă de precizia anatomică a sinostozei și modalitatea de obținere a acesteia – în maniere blânde, minim traumatizante.

Bibliografie:

1. Carney BT, Weinstein SL. Natural history of untreated chronic slipped capital femoral epiphysis. *Clin Orthop Relat Res.* 1991.
2. Hernandez RJ, et al. Imaging of slipped capital femoral epiphysis. *Radiographics.* 2017.
3. Hresko MT. Radiographic evaluation of SCFE. *J Pediatr Orthop.* 2013.
4. Jerre R, et al. Long-term outcome after SCFE. *J Pediatr Orthop.* 1996.
5. Kallio P, et al. Slipped capital femoral epiphysis in children: epidemiology and risk factors. *J Pediatr Orthop.* 1993.
6. Kocher MS, et al. Clinical presentation of SCFE. *J Bone Joint Surg Am.* 2004.
7. Lehmann CL, et al. SCFE and endocrine disorders. *J Pediatr Orthop.* 2006.
8. Leunig M, et al. The role of early detection of SCFE in preventing FAI and arthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2013.
9. Loder RT. The functions and failures of the physis in SCFE. *Instr Course Lect.* 1996.
10. Loder RT, et al. Classification of stable vs unstable slips. *J Bone Joint Surg Am.* 1993.
11. Loder RT. SCFE and endocrine pathology. *J Pediatr Orthop.* 2000.
12. Manoff EM, et al. Association between obesity and SCFE. *J Pediatr Orthop.* 2005.
13. Maranhão DA, et al. Risk factors and biomechanics related to SCFE. *J Pediatr Orthop.* 2019.
14. Novais EN, et al. SCFE: clinical update and long-term prognosis. *Bone Joint J.* 2016.
15. Peck DM. Slipped capital femoral epiphysis: update and review. *Pediatr Clin North Am.* 2017.
16. Sankar WN, et al. Bilaterality in SCFE: predictors and preventive treatment. *J Pediatr Orthop.* 2010.
17. Schultz WR, et al. Endocrine abnormalities in SCFE. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019.

ASPIRAȚIILE DE CORP STRĂIN – O URGENȚĂ PEDIATRICĂ MAJORĂ

Valentina Sîmboteanu¹, Ina Garbi¹, Mariana Guzman¹,
Diana Rotaru-Cojocari², Svetlana Șciuca²

¹*Sectia endoscopie, Institutul Mamei si Copilului,*

²*Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”*

Rezumat

Aspirația corpului străin reprezintă una dintre cele mai frecvente și grave urgențe respiratorii în pediatrie, fiind asociată cu un risc semnificativ de mortalitate, în special la copiii sub vârsta de 3 ani, dar și diferite stări morbide bronhopulmonare cu caracter recurent și cronic. Particularitățile anatomice și comportamentale ale copilului mic favorizează obstrucția căilor aeriene, iar lipsa unui diagnostic rapid poate conduce la complicații severe, inclusiv insuficiență respiratorie acută sau deces. Diagnosticul se bazează pe anamneză sugestivă, semne clinice caracteristice și investigații imagistice, însă bronhoscopia rămâne metoda standard, cu rol atât diagnostic, cât și terapeutic.

Summary

Foreign body aspiration represents one of the most frequent and severe respiratory emergencies in pediatrics, being associated with a significant risk of morbidity and mortality, particularly in children under three years of age. Anatomical and behavioral characteristics of young children predispose to airway obstruction, while delayed diagnosis may lead to severe complications, including acute respiratory failure or death. Diagnosis is based on a suggestive medical history, characteristic clinical findings, and imaging investigations; however, bronchoscopy remains the standard method, serving both diagnostic and therapeutic purposes.

Cuvinte-cheie: aspirație corp străin, pediatrie, bronhoscopie rigidă, bronhoscopie flexibilă, urgență respiratorie.

Introducere. Aspirația de corp străin (CS) constituie o urgență medicală majoră în pediatrie, cu potențial letal, dar prevenibil, fiind una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate accidentală la copilul mic [1,2]. Neidentificarea în termeni optimali a aspirațiilor de corpi străini în căile aeriene și lipsa unei intervenții specializate rapide pot conduce la hipoxie

severă, stop respirator și deces [3]. Arborele bronșic reprezintă una dintre cele mai periculoase localizări pentru impactarea corpurilor străini, datorită riscului crescut de obstrucție respiratorie acută, atelectazie și infecții pulmonare secundare [4].

Cauze și factori de risc. Riscul crescut de aspirație la copil este determinat de particularitățile anatomice ale căilor respiratorii, precum calibrele reduse și reflexele de protecție insuficient dezvoltate, dar și de factori comportamentali în timpul alimentației, jocurilor active. Tendința de explorare orală a obiectelor, alimentația cu bucăți necorespunzătoare vârstei și lipsa supravegherii adecvate din partea adulților contribuie semnificativ la apariția acestui tip de accident [10, 12,13].

Epidemiologie. Peste 80% dintre cazurile de aspirație de corp străin apar la copiii cu vârsta sub 3 ani, cu o ușoară predominanță la sexul masculin [1,5]. În structura cauzală cele mai frecvente sunt corpurile străine alimentare, precum semințele și arahidele, urmate de obiecte anorganice de mici dimensiuni [2]. Aspirația reprezintă a treia cauză de deces accidental la copiii sub 4 ani, mortalitatea fiind strâns legată de întârzierea diagnosticului și de tipul corpului străin aspirat [6].

Tipuri de corp strain aspirate. Corpurile străine pot fi organice sau anorganice. Cele organice produc reacții inflamatorii intense, edem și obstrucție progresivă, în timp ce cele anorganice pot cauza leziuni traumatice locale, necroză presională sau perforații. Forma, dimensiunea și potențialul chimic al obiectului aspirat influențează semnificativ evoluția clinică.



Figura 1. Colecția de corpuri străine anorganice aspirate din secția Endoscopie

Manifestări clinice. Tabloul clinic este variabil și evoluează în mai multe faze. Faza acută se caracterizează prin tuse brusc instalată, sufocare, cianoză și agitație. Faza intermediară poate include *wheezing* unilateral, stridor sau febră, iar faza tardivă se manifestă prin infecții pulmonare recurente, atelectazii sau bronșiectazii, atrăgând atenția asupra unui diagnostic omis [13].

Diagnostic. Diagnosticul se bazează pe anamneză atentă, examinare clinică și investigații imagistice, precum radiografia toracică sau tomografia computerizată, care pot evidenția semne indirecte de obstrucție bronșică [3,7]. Totuși, absența modificărilor radiologice nu exclude prezența unui corp străin. Bronhoscopia reprezintă metoda de elecție, având atât rol diagnostic, cât și terapeutic, fiind considerată standardul de aur în managementul aspirației de corp străin la copil [4,8].

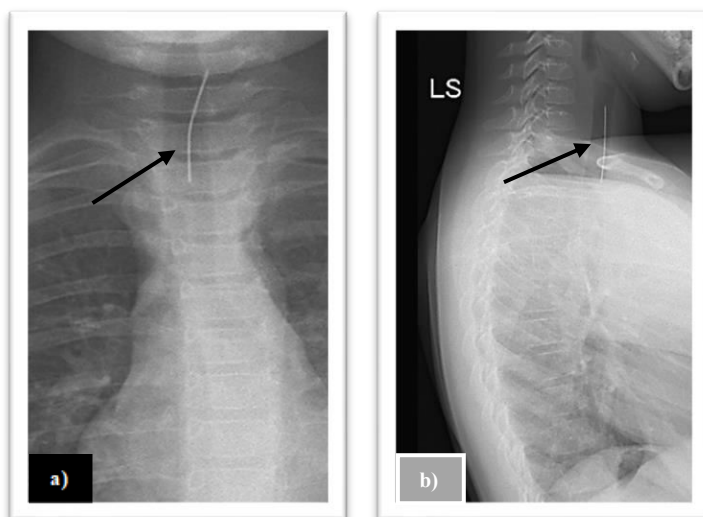


Figura 2. Radiografie toracică antero-posterioară (a) și de profil (b) cu corp străin metalic (ac) în traheie.

Tratament – extragerea bronhoscopică. Extragerea bronhoscopică a corpurilor străine poate fi realizată cu succes atât prin bronhoscopie rigidă, cât și flexibilă [8,9]. Bronhoscopia rigidă oferă un control excelent al căilor aeriene, permite ventilația adecvată și utilizarea unei game variate de instrumente auxiliare, fiind metoda preferată la copil [4,10]. Bronhoscopia

flexibilă este utilă în cazuri selecționate, în special pentru corpurile străine mici, distale sau ca metodă complementară [9].

Complicații. Întârzierea intervenției poate duce la complicații severe, precum pneumonie, pneumotorax, pneumomediastin, fistule sau stop cardio-respirator. După extragere, este indicată supravegherea pacientului timp de 24–48 de ore pentru depistarea complicațiilor acute sau tardive.

Prevenția. Prevenția reprezintă cel mai eficient mijloc de reducere a incidenței și mortalității prin aspirație de corp străin. Educația parentală, evitarea alimentelor cu risc la copiii mici, etichetarea jucăriilor și instruirea în manevre de prim ajutor sunt măsuri esențiale de sănătate publică.

Concluzii. Aspirația corpului străin este o urgență pediatrică majoră care necesită recunoaștere rapidă și intervenție promptă. Bronhoscopia rămâne metoda standard de tratament, iar prognosticul este direct dependent de timpul până la deblocarea căilor aeriene și de experiența echipei medicale [4,8]. Prevenția și educația populației reprezintă strategii esențiale pentru reducerea incidenței și mortalității asociate acestei patologii [6,11].

Bibliografie.

1. Foltran F, Ballali S, Rodriguez H, et al. Foreign bodies in the airways: A meta-analysis of published papers. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(Suppl 1): S12–S19.
2. Mu L, He P, Sun D. Inhalation of foreign bodies in Chinese children: A review of 400 cases. *Laryngoscope.* 1991;101(6 Pt 1):657–660.
3. Swanson KL. Airway foreign bodies: What's new? *Semin Respir Crit Care Med.* 2004;25(4):405–411.
4. Zur KB, Litman RS. Pediatric airway foreign body retrieval: Surgical and anesthetic perspectives. *Paediatr Anaesth.* 2009;19(Suppl 1):109–117.
5. Black RE, Johnson DG, Matlak ME. Bronchoscopic removal of aspirated foreign bodies in children. *J Pediatr Surg.* 1994;29(5):682–684.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Nonfatal choking-related episodes among children. *MMWR.* 2013;62(2):41–46.
7. Silva AB, Muntz HR, Clary R. Utility of radiography in the diagnosis of airway foreign bodies in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008;117(6):404–408.
8. Fidkowski CW, Zheng H, Firth PG. The anesthetic considerations of tracheobronchial foreign bodies in children. *Anesth Analg.* 2010;111(4):1016–1025.
9. Tang LF, Xu YC, Wang YS, et al. Airway foreign body removal by flexible bronchoscopy in children. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(11):1102–1106.

10. Baharloo F, Veyckemans F, Francis C, et al. Tracheobronchial foreign bodies: Presentation and management in children and adults. *Chest*. 1999;115(5):1357–1362.
11. Committee on Injury, Violence, and Poison Prevention. Prevention of choking among children. *Pediatrics*. 2010;125(3):601–607.
12. Mighic C., Rascov V., Sâmboteanu V., Livșiț I., Garbi I., Guzman M., Rotaru-Cojocari D., Șciuca S. Corp străin (dinte) în arborele bronșic – caz clinic în pediatrie. În: Culegerea de publicații a Conferinței cu participare internațională „Actualități în pediatrie – abordări multidisciplinare în conduita medicală a copilului”, 1 noiembrie 2024, p.83-86. ISBN 978-5-85748-062-5
13. Corlateanu A., Conica C., Rascov V., Rotaru-Cojocari D., Selevestru R., Șciuca S. Endobronchial foreign bodies in pediatric work – history and clinical signs suggestive of diagnosis In: *European Respiratory Jurnal. Annual Congress European Respiratory Society*. Vienna, 2024, Vol. 64, Issue Suppl. 68, doi.org/10.1183/13993003.congress-2024.PA2534

ASPECTE CONTEMPORANE A HEMOFILIEI LA COPII

Țurea V., Agachi D., Iacomî, V.Eșanu G., Malai O.

*IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Departamentul Pediatrie*

Rezumat. Hemofilia la copii este considerată o preocupare majoră de sănătate publică în rândul bolilor rare, determinând implicarea activă a organizațiilor internaționale. Conform datelor recente, peste 800.000 de oameni din întreaga lume trăiesc cu o formă de hemofilie, însă mai puțin de jumătate au un diagnostic confirmat, ceea ce evidențiază un grad semnificativ de subdiagnosticare, în special în țările cu resurse limitate. Scopul cercetării curente a fost studierea manifestărilor clinice, a markerilor biochimici și a profilului genetic în hemofilia A și B la copii, cu obiectivul de a îmbunătăți acuratețea diagnosticului paraclinic și de a dezvolta un model terapeutic personalizat, adecvat formei și gradului de severitate al afecțiunii. Studiul a cuprins un lot de 90 de copii cu vârste între 0 și 18 ani, proveniți din mediul urban și rural. Pentru realizarea obiectivelor propuse, a fost elaborat un design de cercetare observațional, descriptiv, transversal și cu selecție specifică a participanților. A fost evidențiată importanța testării genetice în hemofilia A și B pentru depistarea timpurie a formelor severe și pentru orientarea unui tratament personalizat, ajustat conform profilului genetic și imunologic al pacientului. Evaluarea inhibitorilor factorilor VIII și IX contribuie la prevenirea și gestionarea complicațiilor terapiei de substituție, facilitând și selectarea opțiunilor terapeutice moderne, precum anticorpii monoclonali bispecifici. Constatările obținute susțin perfecționarea protocoalelor de tratament și profilaxie în hemofilia pediatrică. Crearea Registrului Național de Monitorizare permite o urmărire continuă, o evaluare epidemiologică riguroasă și o planificare adecvată a tratamentului, oferind totodată fundament științific pentru dezvoltarea politicilor de sănătate publică dedicate bolilor rare în Republica Moldova.

Summary. Haemophilia in children is considered a major public health concern among rare diseases, prompting the active involvement of international organizations. According to recent data, more than 800,000 people worldwide live with some form of haemophilia, but less than half have

a confirmed diagnosis, highlighting a significant degree of underdiagnosis, especially in resource-limited countries. The aim of the current research was to study the clinical manifestations, biochemical markers, and genetic profile of haemophilia A and B in children, with the goal of improving the accuracy of paraclinical diagnosis and developing a personalized therapeutic model appropriate to the form and severity of the condition. The study included a group of 90 children aged between 0 and 18 years, from urban and rural areas. To achieve the proposed objectives, an observational, descriptive, cross-sectional research design with specific participant selection was developed. The importance of genetic testing in haemophilia A and B for the early detection of severe forms and for guiding personalized treatment, adjusted according to the patient's genetic and immunological profile, was highlighted. The evaluation of factor VIII and IX inhibitors contributes to the prevention and management of complications of replacement therapy, facilitating the selection of modern therapeutic options, such as bispecific monoclonal antibodies. The findings support the improvement of treatment and prevention protocols in paediatric haemophilia. The creation of the National Monitoring Registry allows for continuous monitoring, rigorous epidemiological assessment, and adequate treatment planning, while also providing a scientific basis for the development of public health policies dedicated to rare diseases in the Republic of Moldova.

Introducere.

Hemofilia A și B reprezintă afecțiuni congenitale rare ale coagulării, având o frecvență comparabilă în diferite populații ale lumii. Hemofilia A, care constituie forma predominantă (circa 85% dintre cazuri), se înregistrează la aproximativ 1 din 5.000 de nou-născuți de sex masculin, în timp ce hemofilia B este mai puțin frecventă, fiind întâlnită la aproximativ 1 din 25.000 de băieți nou-născuți [1, 2]. Aceeași proporție se regăsește și în distribuția globală a tipurilor de hemofilie, cu aproximativ 85% cazuri de tip A și 15% cazuri de tip B [1]. Având în vedere transmiterea ereditară legată de cromozomul X, boala afectează aproape exclusiv persoanele de sex masculin, însă pot exista rare situații în care femeile prezintă simptome, de regulă atunci când sunt purtătoare cu un deficit sever de factor (sub 5% din totalul pacienților) [3].

În Republica Moldova, hemofilia este încadrată în categoria bolilor rare și este monitorizată printr-un Registru Național funcțional din 2023.

Distribuția tipurilor de hemofilie în rândul pacienților din țară reflectă tendințele internaționale, aproximativ 85% dintre cazuri fiind de tip A [1]. Comparativ cu anul 2013, când erau raportate 227 de persoane afectate, se observă o ușoară reducere a numărului de pacienți, fenomen influențat de scăderea populației, migrație și mortalitatea determinată de complicațiile bolii [4]. Prevalența actuală, estimată la 63–79 de pacienți la un milion de locuitori, este inferioară mediei europene și globale (106/1 milion) [4, 5]. Analiza pe grupe de vârstă arată că aproximativ un sfert dintre pacienții înscrși în registru sunt copii, aspect ce reflectă atât caracterul congenital al hemofiliei, cât și limitările istorice privind supraviețuirea pe termen lung în rândul pacienților fără tratament adecvat.

În ultimii ani, accesul la testări genetice și la evaluarea inhibitorilor s-a extins datorită colaborărilor internaționale și finanțărilor dedicate bolilor rare. Cu toate acestea, absența unei rețele naționale robuste de centre specializate și lipsa personalului instruit uniform în toate regiunile țării rămân provocări importante în depistarea și monitorizarea corectă a tuturor cazurilor [6, 7]. Pentru a îmbunătăți supravegherea epidemiologică, autoritățile au dezvoltat funcționalități suplimentare ale Registrului Național, permițând înregistrarea digitală a datelor clinice și terapeutice, ceea ce facilitează analiza evoluției bolii, managementul resurselor și planificarea tratamentelor inovatoare [6].

Gena F8, localizată pe Xq28, are aproximativ 186 kb și este alcătuită din 26 de exoni [8], în timp ce gena F9, situată pe Xq27, măsoară circa 33 kb și include 8 exoni [9]. Dimensiunea și complexitatea acestor gene – în special F8 – explică diversitatea mare de mutații identificate până în prezent. În formele severe de hemofilie A, între 30–45% dintre pacienți prezintă inversiunea intronului 22 (Inv22), iar 2–5% inversiunea intronului 1 [9, 10], ambele alterând procesarea ARNm și împiedicând sinteza factorului VIII, ceea ce determină un fenotip sever [10]. Restul pacienților cu hemofilie A, inclusiv cei cu forme moderate sau ușoare, prezintă de regulă mutații punctiforme – missense, nonsense, deleții mici, inserții sau mutații ale situsurilor de splicing [9].

În hemofilia B predomină mutațiile punctiforme în gena F9, în special cele missense și nonsense, în timp ce delețiile mari sau inversiunile sunt foarte rare [9]. În hemofilia A, mutațiile „nule” duc la absența completă a proteinei FVIII, pe când în hemofilia B multe mutații severe sunt de tip missense, ceea ce permite sinteza unei proteine antigenice prezente, însă nefuncționale [11]. Aproximativ 30% dintre mutații apar de novo, fără

antecedente familiale [12]. Identificarea exactă a modificării genetice prin testare moleculară este esențială atât pentru confirmarea diagnosticului, cât și pentru evaluarea rudelor și consiliere genetică.

Cercetările au demonstrat că tipul mutației din genele FVIII și FIX influențează nivelul activității factorului în sânge și severitatea manifestărilor hemoragice. În general, defectele genetice majore determină un fenotip clinic mai sever. Totuși, nu a fost evaluat sistematic dacă pacienții cu mutații nule din hemofilia A și B prezintă modele similare de sângerare. Frecvența diferită a mutațiilor nule explică și proporția mai mare de pacienți cu hemofilie B care prezintă material reactiv încrucișat pozitiv (CRM). Mutațiile nule împiedică sinteza oricărei cantități detectabile de FVIII sau FIX [13]. Aproximativ 5% dintre pacienții cu hemofilie A prezintă CRM, având niveluri de FVIII care pot ajunge la 30% din normal. CRM în hemofilia A este frecvent asociat cu mutații missense din domeniul A2 al factorului VIII. În hemofilia B, aproximativ o treime dintre pacienți prezintă CRM și pot produce diferite cantități de FIX, ceea ce reflectă frecvența mai mare a mutațiilor mai puțin severe – posibil motivul pentru care tabloul hemoragic al hemofiliei B este, în medie, mai puțin sever decât cel al hemofiliei A, deși dovezile clinice sunt încă limitate. Această distribuție a tipurilor de mutații ar putea explica și de ce inhibitorii – asociați de obicei cu mutații severe – apar mult mai rar în hemofilia B [14].

De asemenea, se observă că unele mutații missense asociate hemofiliei A ușoare pot favoriza dezvoltarea inhibitorilor, fenomen care nu a fost raportat în hemofilia B ușoară. Anumite mutații nule ale genei FIX pot fi parțial compensate prin mecanismul de „readthrough” ribozomal, permițând sinteza unei proteine minimal funcționale, ceea ce poate influența evoluția clinică a pacienților afectați.

Un aspect particular îl reprezintă hemofilia B Leyden, o formă rară caracterizată prin manifestări hemoragice la naștere care se remit spontan în timpul pubertății, când nivelurile de FIX ating valori normale. Acest fenomen este corelat cu creșterea concentrațiilor hormonului de creștere după pubertate [6, 15].

În ansamblu, deși Republica Moldova a realizat progrese semnificative în diagnosticul și îngrijirea pacienților pediatrici cu hemofilie, datele epidemiologice indică în continuare o diferență între numărul pacienților înregistrați și incidența estimată teoretic, subliniind necesitatea consolidării mecanismelor de depistare precoce, tratament și raportare.

Scopul studiului a fost evaluarea manifestărilor clinice, a markerilor biochimici și a profilului genetic în hemofilia A și B la copii, în vederea perfecționării diagnosticului paraclinic și a dezvoltării unui model terapeutic personalizat, adecvat tipului și gradului de severitate al bolii.

Materiale și metode.

Cercetarea a fost realizată în cadrul Departamentului Pediatrie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova, în consorțiu cu IMSP Institutul Mamei și Copilului, secția Hemopatii benigne. Aceasta a inclus un eșantion de 90 de copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani, care se află la evidență la medicul hematolog fiind diagnosticați cu hemofilie. A fost inițiat un studiu observațional, descriptiv, transversal și selectiv. Acesta s-a desfășurat pe parcursul perioadei 2018–2022 și a inclus toți copiii diagnosticați cu hemofilie și monitorizați în această perioadă în clinică. În vederea completării analizei și obținerii unei comparații detaliate asupra strategiilor terapeutice utilizate, a fost necesară includerea retrospectivă a unui număr suplimentar de pacienți tratați cu crioprecipitat în anii 2010–2013 în volum de 31 de copii. Această etapă retrospectivă a permis o evaluare a efectelor tratamentului specific pe o durată mai lungă, oferind o imagine comparativă asupra metodelor terapeutice utilizate. Participanții au fost supuși unei examinări complexe, care a cuprins evaluarea clinică standard, cu aprecierea analizelor de laborator pentru determinarea indicatorilor coagulogramei (timpul de coagulare după Lee-White, TTPA, TP, fibrinogen). De asemenea, au fost efectuate determinări cantitative ale factorilor VIII și IX ai coagulării, ale titrului de inhibitori și analize pentru identificarea spectrului de mutații genetice. În continuare, s-au realizat corelări între severitatea bolii, manifestările clinice, tipul de mutație genetică și titrul de inhibitori. Rezultatele obținute au fost utilizate pentru formularea concluziilor și elaborarea recomandărilor practice. Prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată prin intermediul utilizării testelor statistice caracteristice tipului de studiu: testul ANOVA, Kruskal-Wallis, Chi-pătrat, Monte Carlo, etc.

Rezultatele cercetării și discuții.

Patogenia hemofiliei este în mod direct responsabilă de tendința spre sângerări recurente, cu formarea de hemartroze repetate care determină, în timp, instalarea artropatiei hemofilice. Diferența între sângerare și hemoragie este una de severitate și de volum sangvin pierdut, însă impactul repetat asupra articulațiilor este determinant în degradarea funcțională a acestora.

Datele obținute în cadrul studiului au evidențiat că numărul de articulații afectate variază între 1 și 4, cu o frecvență mai mare a afectării multiple. Astfel, 24,4% dintre copiii examinați (22 de cazuri, ÎÎ 95% [15,57–33,32]) prezentau afectare simultană a 4 articulații, 23,3% (21 de cazuri, ÎÎ 95% [14,60–32,07]) aveau afectare la 2 articulații, iar 19,8% (16 cazuri, ÎÎ 95% [0–0,00]) la 3 articulații. Aceste rezultate au fost cuantificate cu ajutorul scorurilor menționate, fiecare articulație fiind evaluată individual în funcție de parametrii specifici (durere, mobilitate, edem, deformare, atrofie musculară etc.).

Diferențe semnificative sub aspect statistic au fost identificate între formele clinice ale bolii. În hemofilia B, gleznele au fost afectate semnificativ mai rar comparativ cu hemofilia A ($\chi^2 = 7,04$, $gl = 2$, $p = 0,032$), sugerând o particularitate fenotipică a acestei forme. În hemofilia B, afectarea unilaterală a gleznei a fost predominantă (77,8%), în timp ce în hemofilia A, afectarea bilaterală a fost mai frecventă (doar 34,6% dintre cazuri cu afectare unilaterală).

Pe de altă parte, indiferent de tipul hemofiliei, articulațiile genunchilor au fost cele mai frecvent afectate: 71,6% dintre pacienții cu hemofilie A și 77,8% dintre cei cu hemofilie B au prezentat semne clinice și scoruri compatibile cu hemartroze recurente la acest nivel. Rezultatele reflectă incidența crescută a afectării articulațiilor de sprijin în contextul hemoragiilor repetate, cu potențial evolutiv spre artropatie deformantă dacă nu sunt corect gestionate.

În studiu s-a constatat că în aproape 39% (ÎÎ 95% [28,82–48,96]) dintre cazuri (35 de copii) anamneza familială nu a fost disponibilă sau nu a fost cunoscută. Acest lucru sugerează că în astfel de cazuri, informațiile despre transmiterea bolii în familie au fost fie incomplete, fie indisponibile. În aproximativ aceeași proporție de cazuri, respectiv 36,7% (ÎÎ 95% [26,71 – 46,62]) (33 de copii), hemofilia a fost clasificată ca sporadică, ceea ce înseamnă că nu a existat o istorie familială cunoscută a bolii. În cadrul acestei categorii 35,8% (29 de copii) au fost cu hemofilie A și 44,4% (4 copii) au fost cu hemofilie B.

Într-un număr mai mic de cazuri, și anume în 24,4% (ÎÎ 95% [15,57–33,32]) (22 de copii), a fost cunoscut tipul familial de transmitere a bolii. Aceasta înseamnă că s-a identificat o istorie familială a bolii și s-a recunoscut modul specific în care afecțiunea a fost transmisă în familie. În aceste cazuri,

proporțiile dintre hemofilia A și hemofilia B au fost relativ similare, cu 24,9% (20 de copii) pentru hemofilia A și 22,2% (2 copii) pentru hemofilia B.

Analiza statistică nu a relevat diferențe semnificative între tipurile de hemofilie A și B în ceea ce privește modul de transmitere a bolii. Aceste constatări sugerează că modul de transmitere a bolii nu diferă semnificativ între cele două tipuri de hemofilie ($\chi^2=0.27$, $gl=2$, $p= 0.911$) și că această caracteristică poate fi similară în cadrul ambelor forme ale afecțiunii (Tabelul 1).

Tabelul 1. Aprecierea tipului de transmitere a bolii

		Tip					
		A		B		Total	
		N	%	N	%	N	%
Tip Transmitere	Familial	20	24,9	2	22,2	22	24,4
	Sporadic	29	35,8	4	44,4	33	36,7
	Nu se cunoaște	32	39,5	3	33,3	35	38,9
	Total	81	100	9	100	90	100

Evaluarea detaliată a unor parametri biologici importanți oferă informații indirecte despre starea generală a pacientului, gradul de afectare sistemică și posibilele comorbidități sau consecințe ale hemoragiilor repetate. Rezultatele statistice obținute evidențiază diferențe semnificative între formele clinice ale hemofiliei – ușoară, moderată și severă – în ceea ce privește mai mulți markeri hematologici și biochimici, confirmând ipoteza că severitatea bolii se reflectă nu doar clinic, ci și la nivel paraclinic. Nivelul mediu al hemoglobinei a fost semnificativ mai crescut în forma ușoară de boală (122,77 g/l, DS: 14,24), în comparație cu forma moderată (116,24 g/l, DS: 18,11) și forma severă (110,73 g/l, DS: 13,53), cu o diferență statistică semnificativă ($F = 10,21$, $p < 0,001$). Această constatare reflectă probabil un status funcțional mai bun al măduvei hematopoietice și o pierdere sangvină globală mai redusă în formele ușoare. Nivelurile mai scăzute de Hb în formele moderate și severe pot sugera hemoragii cronice repetate, cu epuizarea treptată a rezervelor de fier și instalarea unei anemii hipocrome, microcitare sau mixte. Numărul mediu al eritrocitelor a fost, de asemenea diferit între grupuri. Forma severă a înregistrat valori net scăzute ($3,53 \times 10^6/\mu\text{L}$, DS: 0,54) comparativ cu forma ușoară ($3,97 \times 10^6/\mu\text{L}$, DS: 0,41) ($F = 5,13$, $p = 0,008$). Acest indicator confirmă tendința spre anemie în formele severe, potențial

explicabilă prin hemoragii persistente și necontrolate, frecvent întâlnite la acești pacienți. Un aspect surprinzător al analizei biochimice l-au reprezentat valorile mai ridicate ale bilirubinei totale în forma ușoară a bolii (17,63 $\mu\text{mol/l}$, DS: 5,56) comparativ cu forma moderată (10,30 $\mu\text{mol/l}$, DS: 2,59) și severă (9,76 $\mu\text{mol/l}$, DS: 2,98), diferență semnificativă sub aspect statistic ($F = 29,44$, $p < 0,001$). Acest fapt ar putea fi explicat printr-un turnover crescut al eritrocitelor în contextul unei compensări eficiente, cu o conversie hepatică activă.

În tabelul 2 se reflectă distribuția severității clinice a hemofiliei în funcție de tipul bolii – Hemofilie A (deficit de factor VIII) și Hemofilie B (deficit de factor IX) – în cadrul unui eșantion compus din 90 de copii incluși în studiul nostru. Din totalul participanților, 81 de copii (90%) au fost diagnosticați cu hemofilie tip A, iar restul 9 copii (10%) cu hemofilie tip B.

Analiza detaliată a subgrupurilor evidențiază o prevalență marcată a formelor severe în hemofilia A, unde 51,9% dintre pacienți (42 de cazuri) prezentau deficiențe severe de factor VIII ($<1\%$). Forma moderată (activitate a FVIII între 1–5%) a fost identificată la 35,8% dintre pacienții cu hemofilie A (29 de cazuri), în timp ce forma ușoară (activitate $>5\%$) a fost mult mai rar întâlnită, înregistrând doar 12,4% (10 cazuri). Acest profil este în concordanță cu datele din literatura internațională, unde hemofilia A tinde să se manifeste mai frecvent sub forme severe, cu implicații directe în managementul clinic și necesitatea implementării precoce a tratamentului profilactic.

În contrast, distribuția severității în hemofilia tip B (deficit de factor IX) a avut un caracter diferit. În cadrul acestui grup, forma moderată a fost cea mai frecvent întâlnită (44,4%, adică 4 copii), urmată de forma ușoară (33,3%, respectiv 3 copii). Forma severă a fost identificată doar la 22,2% dintre cazuri (2 copii), ceea ce sugerează o tendință spre o exprimare fenotipică mai blândă în hemofilia B în comparație cu hemofilia A, aspect susținut și de alte studii clinice internaționale.

La nivelul întregului lot, indiferent de tipul de hemofilie, forma severă de boală a predominat (48,9%, 44 de cazuri, $\text{ÎI } 95\% [38,56–59,22]$), urmată de forma moderată (36,7%, 33 de cazuri) și de forma ușoară (14,4%, 13 cazuri, $\text{ÎI } 95\% [7,18–27,71]$). Aceste date susțin ideea că aproape jumătate dintre copiii incluși în studiu necesită o abordare terapeutică susținută, cu profilaxie continuă și monitorizare multidisciplinară pentru prevenirea complicațiilor hemoragice. Deși diferențele procentuale dintre hemofilia A și B în ceea ce privește severitatea bolii sunt remarcabile, analiza statistică efectuată ($\chi^2=$

4,09, $gl = 2$, $p = 0,129$) nu a identificat o semnificație statistică relevantă între cele două tipuri de hemofilie în funcție de gradul de severitate. Totuși, rezultatele oferă o perspectivă importantă asupra distribuției clinice și pot ghida stratificarea riscului și adaptarea strategiilor terapeutice.

Tabelul 2. *Aprecierea cantitativă a factorilor de coagulare VIII și IX*

		Tip					
		A		B		Total	
		N	%	N	%	N	%
Grad de severitate	Ușor	10	12,4	3	33,3	13	14,4
	Moderat	29	35,8	4	44,4	33	36,7
	Sever	42	51,9	2	22,2	44	48,9
	Total	81	100	9	100	90	100

Din cei 90 de copii incluși în studiul nostru, doar în 43,3% dintre cazuri (39 de copii) s-a efectuat prelevarea de sânge pentru a identifica tipul de mutație genetică asociată cu hemofilia. Cea mai frecventă mutație identificată a fost de *tip missens*, întâlnită în 17,8% (Î 95% [9,88 – 25,68]) dintre cazuri (16 copii). Această mutație a fost observată în 18,5% dintre cazurile de Hemofilie A (15 copii) și în 11,1% dintre cazurile de Hemofilie B (1 copil). Mutația de *tip Inv Intr 22* a fost înregistrată în 14,8% (Î 95% [6,31–20,36]) din cazuri (12 copii), fiind observată exclusiv în Hemofilia A. Un alt tip de mutație întâlnit a fost *frameshift*, în 7,8% (Î 95% [2,24 – 13,31]) dintre cazuri (7 copii), dintre care 7,4% au fost asociate cu Hemofilia A (6 copii) și 11,1% cu Hemofilia B (1 copil). Mutația de *tip nonsens* a fost cea mai rar întâlnită, fiind identificată în 3,7% (Î 95% [0–7,04]) din cazuri (3 copii), toate asociate cu Hemofilia A (Tabelul 3).

Tabelul 3. Aprecierea tipului de mutație genetică

		Tip					
		A		B		Total	
		N	%	N	%	N	%
Mutație	Frameshift	6	7,4	1	11,1	7	7,8
	Inv Intr 22	12	14,8	0	0,0	12	13,3
	Missens	15	18,5	1	11,1	16	17,8
	Nonsens	3	3,7	0	0,0	3	3,3
	Negativ	1	1,2	0	0,0	1	1,1
	Nu a fost supus controlului	44	54,3	7	77,8	51	56,7
	Total	81	100	9	100	90	100

Prezența inhibitorilor la pacienții cu hemofilie a fost împărțită în corespundere cu cele două tipuri: Hemofilie A și Hemofilie B. Proporțiile sunt indicate pentru fiecare categorie, precum și intervalul de încredere (ÎI) de 95% pentru fiecare grup. În cazul hemofiliei de tip A, 60,5% (ÎI 95% [44,16–64,73]) nu s-a efectuat determinarea inhibitorilor (49 de pacienți), indicând o incertitudine moderată. În cazul hemofiliei de tip B, titrarea inhibitorilor s-a făcut la toți pacienții. Per total, 49 de pacienți din 90 nu au efectuat testul pentru inhibitori, reprezentând 54,4% din întreaga populație studiată. În cazul hemofiliei de tip A, 4 pacienți (4,9%) au avut inhibitori prezenți, intervalul de încredere (ÎI 95%) se situează între 0,19% și 8,70%, indicând o incidență scăzută a acestui fenomen. În cazul hemofiliei de tip B, nu s-au înregistrat cazuri de inhibitori prezenți (0%). În ansamblu, 4 pacienți (4,9%) din cei 90 incluși în studiu au avut inhibitori detectați. În cazul hemofiliei de tip A, 28 de pacienți (34,6%) nu au avut inhibitori, dar acest procent este semnificativ mai mic față de grupul celor care nu au efectuat testul. Intervalul de încredere (ÎI 95%) pentru acest procent variază între 30,95% și 51,28%, indicând o frecvență medie. În cazul hemofiliei de tip B, toți pacienții (9 pacienți, 100%) nu au prezentat inhibitori, ceea ce este caracteristic acestui tip de hemofilie. Per total, 37 de pacienți (41,1%) din cei 90 incluși în studiu nu au avut inhibitori, din care 28 sunt din tipul A și 9 din

tipul B. Hemofilia de tip A a avut o prevalență semnificativă a cazurilor în care nu s-a efectuat testul pentru inhibitori, ceea ce sugerează o posibilă lipsă de acces la această analiză pentru majoritatea pacienților. Aceste observații oferă informații importante despre abordările de diagnostic și managementul pacienților cu hemofilie, precum și despre prevalența inhibitorilor în diferitele tipuri de hemofilie (Tabelul 4).

Tabelul 4. Aprecieră titrului de inhibitori

		Tip					
		A		B		Total	
		N	%	N	%	N	%
Inhibitori	Nu s-a efectuat	49	60,5*	0	0,0*	49	54,4
	Prezent	4	4,9	0	0,0	4	4,4
	Absent	28	34,6*	9	100*	37	41,1
	Total	81	100	9	100	90	100

Au fost analizate tipurile de mutații genetice înregistrate cu severitatea bolii, astfel a fost descrisă asocierea genotip cu gradul de severitate a bolii.

În formele ușoare de hemofilie cea mai frecventă mutație este Missens 7,7% (16 copii). Inv Intr-22 s-a înregistrat în 13,3% (12 copii) din cazuri și s-a întâlnit doar în formele moderată – 15,2% (5 copii) și severă 15,9% (7 copii). Un alt tip de mutație întâlnită a fost Frameshift – în 7,8% (7 copii) din cazuri, cu o rată de 12,1% (4 copii) în formele moderate și 6,8% (3 copii) în forma severă. Cea mai rar întâlnită mutație a fost Nonsens – 3,3% (3 copii), dintre care în forma severă 4,6% (2 copii) și 3,0% (1 copil) în forma moderată.

A fost identificată o diferență semnificativă sub aspect statistic la nivel de $p < 0,05$ între frecvența mutației Missens în formele moderate, care s-a întâlnit în 36,4% din cazuri (12 copii) și în formele severe, care s-au regăsit în 6,8% din cazuri (3 copii) ($\chi^2=24,015$, $gl=10$, $p=0.008$).

Aceste constatări subliniază diversitatea și complexitatea mutațiilor genetice implicate în etiologia hemofiliei și relevanța lor în determinarea severității afecțiunii (Tabelul 5).

Tabelul 5. Rezultatele interrelației fenotip-genotip

		Gradul de severitate							
		Ușor		Moderat		Sever		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Mutație	Frameshift	0	0,0	4	12,1	3	6,8	7	7,8
	Inv Intr 22	0	0,0	5	15,2	7	15,9	12	13,3
	Missens	1	7,7	12	36,4*	3	6,8*	16	17,8
	Negativ	0	0,0	1	3,0	0	0,0	1	1,1
	Nonsens	0	0,0	1	3,0	2	4,6	3	3,3
	Nu a fost supus controlului	12	92,3*	10	30,3*	29	65,9*	51	56,7
	Total	13	100	33	100	44	100	90	100

Au fost analizate datele referitoare la distribuția tratamentului de substituție cu crioprecipitat și factorul VIII (F VIII) pentru gestionarea hemoragiilor masive, au fost înregistrate 2 hemoragii masive la 1 pacient gestionat cu crioprecipitat.

Această observație este importantă, sugerând că eficacitatea tratamentului cu crioprecipitat în prevenirea sau controlul hemoragiilor masive ar putea fi mai redusă decât cea a tratamentului cu factorul VIII. În ansamblu, datele sugerează că, în cazul hemoragiilor masive, tratamentul cu factorul VIII poate fi mai eficient decât crioprecipitatul.

Cu toate acestea, este important să se ia în considerare fiecare caz individual și să se evalueze beneficiile și riscurile în funcție de necesități și condiții (Tabelul 6).

Tabelul 6. Caracteristica comparativă a numărului de internări cu diagnosticul Hemoragii masive cu diferită localizare în dependență de tipul de tratament administrat

		Tratament de substituție					
		Crioprecipitat		F VIII		Total	
		Nr	%	Nr	%	Nr	%
Hemoragii Masive	0	15	93,8	16	100	31	96,9
	2	1	6,2	0	0,0	1	3,1
	Total	16	100	16	100	32	100

După obținerea tuturor rezultatelor din cadrul cercetării științifice a fost creat și implementat „Registrul electronic de evidență al pacienților cu hemofilie în Republica Moldova”, un sistem informatic dedicat monitorizării și gestionării datelor pacienților cu hemofilie la nivel național. Acest registru reprezintă o componentă esențială a infrastructurii de sănătate publică, cu impact direct asupra calității îngrijirii oferite pacienților cu hemofilie.

Scopul principal al registrului este consolidarea și centralizarea informațiilor despre pacienții cu hemofilie, incluzând tipul de hemofilie (A sau B), gradul de severitate, istoricul internărilor, precum și modelele de tratament recomandate. Acesta contribuie, astfel, la îmbunătățirea supravegherii continue a pacienților, prin asigurarea unui flux informațional coerent, care permite transferul datelor către secțiile specializate, cum ar fi Secția de Hematologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului și, ulterior, către Institutul Oncologic pentru pacienții cu vârsta peste 18 ani.

Registrul a fost dezvoltat pentru a respecta cerințele de confidențialitate și protecția datelor personale, aplicând legislația națională privind protecția datelor și confidențialitatea informațiilor medicale. Structura sa interactivă permite colectarea și stocarea datelor despre pacienți în mod continuu, asigurându-se că informațiile sunt accesibile doar personalului autorizat.

Această cercetare aduce o contribuție valoroasă prin evaluarea complexă a caracteristicilor clinico-paraclinice ale hemofiliei la copiii din Republica Moldova. Rezultatele obținute au implicații importante în argumentarea necesității identificării mutațiilor genetice și a titrului de inhibitori în evaluarea copiilor cu hemofilie. Acești parametri, împreună cu manifestările clinice și nivelul factorilor de coagulare, sunt esențiali pentru o evaluare precisă a severității bolii și pentru elaborarea unor strategii terapeutice personalizate. Astfel, prezenta cercetare consolidează baza teoretică și

practică în managementul hemofiliei la copiii din Republica Moldova. Hemofilia este o boală monogenică ereditară, caracterizată printr-o tendință accentuată spre sângerări spontane sau post-traumatice, cauzată de deficitul sever al factorilor de coagulare VIII (în hemofilia A) sau IX (în hemofilia B). Severitatea manifestărilor clinice variază în funcție de nivelul activității factorului de coagulare, iar hemartroza reprezintă una dintre cele mai frecvente și debilitante complicații ale bolii, având un impact semnificativ asupra calității vieții pacienților.

Concluzii

Analiza genetică a evidențiat predominanța mutațiilor de tip Missense și Frameshift, asociate cu formele moderate și severe ale bolii. Inversia intronului 22 a fost identificată exclusiv în formele moderate și severe ale hemofiliei A (15,2% și 15,9%) confirmând rolul său patogenetic major și relevanța testării genetice pentru stabilirea diagnosticului etiologic, predicția riscului de inhibitori și consilierea familială, iar mutațiile Frameshift și Nonsense au fost întâlnite mai frecvent în formele moderate și severe.

Aprecierea cantitativă a factorilor de coagulare a demonstrat corelația directă dintre nivelurile scăzute ale factorilor VIII și IX și gradul de severitate al hemofiliei.

Determinarea inhibitorilor a evidențiat o rată de apariție de 16,0%, observată exclusiv la pacienții cu forma severă de hemofilie. Această constatare subliniază importanța monitorizării periodice a inhibitorilor în această categorie de pacienți, pentru ajustarea tratamentului și prevenirea eșecurilor terapeutice prin rezistență imunologică.

Analiza comparativă a strategiilor de tratament a demonstrat o eficiență superioară a preparatelor de factor VIII recombinant și liofilizat în controlul hemoragiilor severe și prevenirea artropatiei hemofilice, comparativ cu crioprecipitatul, care a fost eficient mai ales în formele ușoare.

Elaborarea și implementarea Bazei Web pentru Registrului Național electronic al pacienților cu hemofilie din Republica Moldova reprezintă un progres major în centralizarea și standardizarea informațiilor clinice și paraclinice, facilitând monitorizarea continuă, tratamentele personalizate și evaluarea eficienței terapeutice.

Bibliografie:

1. Di Minno G, Iervolino S, Rossi G, et al. Cost of care of hemophilia: Italian evidence. *Thromb Res.* 2003;111(3):165–70.

2. F9 gene. Genetics Home Reference. U.S. National Library of Medicine. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/F9>
3. Callaghan MU, Asikanius E, Lehle M, Oldenburg J, Mahlangu J, Uguen M, Chebon S, Kruse-Jarres R, Jiménez-Yuste V, Shima M, Trask P, Kempton CL, Kessler CM, Levy GG, Peyvandi F. Untreated bleeds in people with hemophilia A in a noninterventional study and inpatient comparison after initiating emicizumab in HAVEN 1–3. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6(6):e12782. doi: 10.1002/rth2.12782.
4. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics for emicizumab (Hemlibra). EMA/CHMP. 2023.
5. Di Michele D, Coppola A, Castaman G. Clinical and genetic determinants of inhibitor development in severe hemophilia A. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 2):118–24.
6. Antonarakis SE. Molecular genetics of coagulation factor VIII gene and hemophilia A. *Thromb Haemost*. 1995;74(1):322–8.
7. Shapiro AD. Antibodies to factor VIII and factor IX: management. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26(2):179–84.
8. Aldred A, Srivastava A, Goodeve AC. Molecular basis, diagnosis and treatment of hemophilia A and B: an update. *Haemophilia*. 2022;28(5):776–789. doi:10.1111/hae.14568.
9. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Sidonio RF Jr, Pipe SW. Advances in the understanding and treatment of hemophilia. *Blood*. 2023;141(16):1871–1884. doi:10.1182/blood.2022018814.
10. Iacob V, Ababii T. Hemoragia: noțiune, clasificarea, semiologia. Hemostaza primară și secundară. Chișinău: CEP Medicina; 2022.
11. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6):535–544.
12. World Federation of Hemophilia. Guidelines for the Management of Hemophilia. 3rd ed. Montreal: WFH; 2020.
13. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379(9):811–22. doi: 10.1056/NEJMoa1803550.
14. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet*. 2012;379(9824):1447–56.
15. Lusher JM. Inhibitor antibodies to factor VIII and factor IX: management. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26(2):179–84.

ADJUVANT INTERVENTIONS IN ADHD: A SYNTHESIS OF THE EVIDENCE ON NUTRITIONAL SUPPLEMENTS AND PHYTOTHERAPY WITHIN AN INTEGRATED APPROACH

Chihai Jana, Jelaga Dorin, Adeola Cornelia, Coşulean Radislav

*Nicolae Testemiţanu State University of Medicine and Pharmacy
Department of Mental health, medical psychology, and psychotherapy
“Alexandru Nacu”*

ABSTRACT

Introduction. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a common and heterogeneous neurodevelopmental disorder, for which multimodal management (psychoeducation, psychosocial/educational interventions and, when indicated, pharmacotherapy) represents the standard of current clinical practice. In this context, nutritional supplements and phytotherapy are increasingly used as adjunctive interventions, particularly in situations of family preference for options perceived as “natural”, incomplete clinical response, or the presence of specific targets, such as sleep.

The aim of this study is to critically synthesize the clinical evidence (meta-analyses, systematic reviews, and randomized clinical trials) regarding the efficacy and safety of the main nutritional supplements and phytotherapeutic agents used as adjuncts in ADHD, integrating the findings into a prudent, personalized, and monitored clinical approach.

Materials and methods. A critical, evidence-based narrative synthesis was conducted, focused on sources with robust designs (meta-analyses/systematic reviews and randomized clinical trials) evaluating omega-3 (EPA/DHA), vitamin D, zinc, iron (particularly in the context of deficiencies), phosphatidylserine, citicoline, L-theanine, melatonin, and phytotherapeutic agents (saffron, Korean red ginseng, *Bacopa monnieri*). Pediatric populations were analyzed and, where relevant data were available, young adult populations.

Results. Overall, the evidence indicates small-to-moderate and heterogeneous effects on core ADHD symptoms, with more evident utility in specific subgroups (for example, in the presence of a documented nutritional deficiency) and for associated targets, particularly sleep. Findings on omega-3 are variable across meta-analyses; zinc may be associated with modest reductions in total symptom scores, and vitamin D may confer modest

benefits as an adjunct to stimulants. Phosphatidylserine shows a modest signal for inattention; citicoline did not demonstrate clear clinical benefit in a randomized pilot study. L-theanine and melatonin are associated with improvements in sleep parameters. Within phytotherapy, saffron showed results comparable to methylphenidate in a pilot study, ginseng demonstrated favorable effects in a randomized study, and *Bacopa monnieri* has promising, yet unconfirmed, data in the absence of controlled trials.

Conclusion. The interventions reviewed should be positioned as adjuncts, not as alternatives to validated interventions. Their responsible integration requires appropriate patient selection (nutritional profile, comorbidities, functional targets), the establishment of realistic expectations, and systematic monitoring of efficacy and safety.

Introduction. ADHD is a neurodevelopmental disorder characterized by symptoms of inattention and/or hyperactivity-impulsivity, with onset in childhood and potential impacts on academic, family, and social functioning. In current practice, clinical consensus supports a multimodal management model that includes psychoeducation, parent- and school-based interventions, school accommodations, targeted psychological interventions and, when severity and the clinical profile indicate, pharmacotherapy. However, a meaningful proportion of patients experience incomplete response, variable tolerability, or family preferences for complementary interventions. In this context, nutritional supplements and phytotherapy are frequently invoked, being perceived as “more natural” and, implicitly, safer options. Nevertheless, perceived safety is not equivalent to clinical efficacy, and their uncritical use may foster unrealistic expectations, polypharmacy, or delays in implementing validated interventions.

Adjunctive interventions in ADHD can be considered from two perspectives. From a biological standpoint, polyunsaturated fatty acids, micronutrients, and bioactive plant compounds may influence neuronal function through effects on membrane structure, neurotransmitter synthesis, energy metabolism, inflammation, and oxidative stress. From a clinical and functional standpoint, relevant targets in ADHD extend beyond rating-scale scores and include sleep, emotional self-regulation, tolerance of cognitive demands, fatigue, irritability, and participation in educational activities. Thus, an intervention that improves sleep or reduces associated distress may

facilitate the implementation of psychosocial interventions, even in the absence of a substantial direct effect on core symptoms.

At the same time, the literature on supplements and phytotherapy is notoriously heterogeneous, with variability in doses, treatment durations, sample sizes, assessment instruments and, at times, incomplete reporting of the quality of the products used. Accordingly, interpretation requires caution and anchoring to the level of evidence. Meta-analyses and systematic reviews can offer a useful synthesis, yet they may aggregate heterogeneous studies and reflect the variable quality of the included trials. Randomized clinical trials provide more direct evidence, but in this field many are pilot studies with relatively short follow-up. Moreover, group-level effects may mask individual or subgroup responses; for example, supplementation with zinc or iron is more plausible and clinically justified when deficiency is documented.

From a practical perspective, a clear delineation of the term “adjunct” is necessary. In this article, adjunct refers to an intervention added to a primary (multimodal) management plan to support specific targets (symptoms, functioning, sleep, comorbidities), without replacing validated interventions. This concept carries ethical and clinical implications: the clinician has an obligation to avoid excessive promises, to clarify the level of evidence, and to implement monitoring. In the absence of monitoring, even interventions with a favorable safety profile may become ineffective or costly, and families may misinterpret the lack of effect as a “failure of the entire plan” or, conversely, attribute natural improvements (maturation, environmental changes) to the adjunctive intervention.

An important dimension concerns associated targets. Sleep is a major example: insomnia and circadian rhythm dysregulation are common in ADHD and can exacerbate daytime inattention, irritability, and impulsivity. In this regard, interventions such as L-theanine or melatonin may be clinically relevant through improvements in sleep parameters, even if they do not directly target ADHD symptoms. Similarly, some supplements are proposed to support general well-being, energy, or stress responsivity; however, in the absence of consistent and quantifiable evidence, such effects should be formulated cautiously, without extrapolation.

In this context, the present article synthesizes recent and clinically relevant evidence on nutritional supplements and phytotherapy in ADHD, with emphasis on the magnitude and consistency of effects, safety profiles,

and practical ways of incorporating these options into an integrated and personalized treatment plan.

The aim of the study is to critically synthesize the clinical evidence on adjunctive interventions in ADHD that include nutritional supplements and phytotherapy and to provide a prudent clinical interpretation regarding: (1) efficacy on core symptoms, (2) usefulness for associated targets (particularly sleep), (3) circumstances in which benefit is more likely (subgroups/deficiencies), and (4) safety and the need for monitoring.

Materials and methods. The paper represents a critical, evidence-based narrative synthesis. Source selection prioritized meta-analyses, systematic reviews, and randomized clinical trials evaluating supplements and phytotherapeutic agents used as adjuncts in ADHD. Interventions with practical relevance and available clinical data were included: omega-3 polyunsaturated fatty acids (EPA/DHA), vitamin D, zinc, iron, phosphatidylserine, citicoline, L-theanine, melatonin, saffron (*Crocus sativus*), Korean red ginseng, and *Bacopa monnieri*. The populations analyzed include children and adolescents and, where data are available, young adults.

For each intervention, information was extracted on the type of evidence (meta-analysis/randomized trial/review), sample size, duration, reported doses, assessment instruments, and main outcomes, as well as data on tolerability and adverse events. Interpretation emphasized clinical relevance (not only statistical significance), heterogeneity (design, doses, populations), potential subgroup-specific effects, and implications for integration within a multimodal management plan.

Results.

***Table 1.** Synthesis of the evidence on adjunctive interventions (nutritional supplements and phytotherapy) in ADHD*

Intervention	Evidence (design)	Population / N	Dose / duration	Main outcomes	Safety	Ref.
Omega-3 (EPA/DHA)	RCT meta-analysis + PUFA SR/MA	Children/adolescents with ADHD: 7 RCTs, n=534 (symptoms); 3 RCTs, n=214. PUFA	Variable across studies.	Change: improvement in ADHD symptoms (g=0.38) and in attention-related cognitive measures. Händel: very	Adverse events were similar to placebo; use as an adjunct with realistic	[1–2]

Intervention	Evidence (design)	Population / N	Dose / duration	Main outcomes	Safety	Ref.
		SR/MA: 31 RCTs, n=1755.		small effect on core symptoms.	expectations.	
Vitamin D	SR/MA (4 RCTs)	Children with ADHD receiving methylphenidate treatment, n=256.	Variable	Significant improvement in total ADHD scores, inattention, and hyperactivity; no significant effect on oppositional scores.	Monitoring of 25(OH)D is recommended; utility is more likely with documented deficiency; caution is warranted to avoid overdosing.	[3]
Zinc	SR/MA (6 RCTs) + dose-response analysis.	School-aged children with ADHD, n=489.	Variable	Modest reduction in total ADHD score.	Recommended especially in the presence of deficiency; attention to gastrointestinal tolerability and total intake.	[4]
Iron (deficiency correction)	Synthesis/review	Children/adolescents; heterogeneous evidence; an association between nutritional deficiencies and severity in some studies.	Intervention only in confirmed deficiency.	Potential benefit in deficiency-defined subgroups; the evidence remains variable and dependent on population selection and biological markers.	Empirical supplementation without deficiency is not recommended; it requires biological monitoring and assessment of the causes of deficiency.	[5]
Phosphatidylserine	SR/MA (3 RCTs)	Children/adolescents with ADHD: n=216 (MA); n=344 (review).	200–300 mg/day (in the MA); variable across the remaining studies.	A modest signal for inattention (ES 0.36; 95% CI 0.07–0.64); no significant effect on global score.	Quality of evidence: low; adjunctive use with reassessment at 6–8 weeks.	[6]

Intervention	Evidence (design)	Population / N	Dose / duration	Main outcomes	Safety	Ref.
Citicoline	Pilot RCT, double-blind, placebo-controlled crossover.	Children aged 7–12 years; pilot sample.	As per the study: 250 mg/day; short duration.	No significant differences compared with placebo in the assessed parameters.	Insufficient evidence to support routine recommendation; if used, only with monitoring and clearly defined objectives.	[7]
L-theanine	Double-blind, placebo-controlled RCT.	98 boys aged 8–12 years with ADHD.	400 mg/day, 6 weeks.	Improvement in sleep quality.	Well tolerated; useful as an adjunct for sleep problems associated with ADHD.	[8]
Melatonin	Systematic review.	19 RCTs on melatonin; total N=1758 children/adolescents.	1–13 weeks; variable doses.	Increased total sleep time and reduced sleep-onset latency compared with placebo.	Adverse events were similar to placebo; use with clinical monitoring and reassessment.	[9]
Saffron (Crocus sativus)	Randomized, double-blind RCT (pilot).	Children/adolescents aged 6–17 years: n=54.	6 weeks; saffron 20 mg/day (<30 kg) or 30 mg/day (>30 kg).	No significant differences between groups.	Adverse effects were similar; cautious interpretation is warranted (pilot study, short duration).	[10]
Saffron as an adjunct to methylphenidate.	Randomized, double-blind, placebo-controlled RCT.	Young adults with ADHD, n=52.	2 capsules /day, 8 weeks.	Significant improvement in total ADHD score, inattention, and impulsivity.	Limited data.	[11]
Korean red ginseng (KRG).	Double-blind, placebo-controlled RCT.	Children aged 6–15 years with ADHD symptoms: N=70.	Extract 1 g/sachet twice daily, 8 weeks.	Reduction in inattention and hyperactivity/impulsivity scores vs placebo; decrease in the	No significant adverse events were reported.	[12]

Intervention	Evidence (design)	Population / N	Dose / duration	Main outcomes	Safety	Ref.
				theta/beta ratio on qEEG.		
Bacopa monnieri	Open-label study.	31 children aged 6–12 years with ADHD.	225 mg/day, 6 months.	Reported improvements in restlessness, self-control, attention, and learning; no control group.	Major limitation: uncontrolled design; useful only as a preliminary signal; RCTs are needed.	[13]

Note: Abbreviations: ADHD - attention-deficit/hyperactivity disorder; RCT - randomized controlled trial; SR/MA - systematic review/meta-analysis; SMD - standardized mean difference; 95% CI - 95% confidence interval; ES - effect size; qEEG - quantitative EEG.

Omega-3 fatty acids (EPA/DHA) represent one of the most extensively studied adjunctive interventions in ADHD. The meta-analysis by Chang et al. included 7 randomized clinical trials, with a total of 534 participants, and reported that omega-3 fatty acid supplementation (at variable doses, with a mean EPA intake of approximately 300–600 mg/day) was associated with a statistically significant reduction in symptoms compared with placebo, with a small-to-moderate effect size ($g=0.38$; $p<0.0001$), with a more evident signal for inattention [1]. These data support the hypothesis that, in some patients, omega-3 may contribute to measurable improvements, particularly in attentional domains, and that dose and composition (EPA proportion) may influence treatment response.

In contrast, a subsequent systematic meta-analysis by Händel et al. included 31 randomized clinical trials involving 1755 children/adolescents and reported that PUFA supplementation (omega-3 $\pm$ omega-6) for 8–12 weeks had a very small effect on ADHD symptoms on parent ratings (SMD -0.17 ; CI -0.32 to -0.02) and a non-significant effect on teacher ratings (SMD -0.06 ; CI -0.31 to 0.19) [2]. Differences between conclusions may reflect trial heterogeneity (doses, durations, formulations, assessment instruments, and study quality) and suggest that, at the overall group level, the effect may be modest or inconsistent, while specific subgroups may derive greater benefit.

From a clinical perspective, these findings require a cautious positioning. Omega-3 generally has a favorable safety profile and can be integrated relatively easily as an adjunct, yet its benefit on core symptoms should be

considered modest and variable. In practice, a responsible approach consists of using omega-3 as an adjunctive intervention with a clearly defined target and short-term monitoring (reassessment after 8–12 weeks), discontinuing administration if no functionally meaningful benefit is observed [1,2]. The clinician should also explain that omega-3 does not replace validated interventions and that, in moderate-to-severe presentations, multimodal management remains essential.

The meta-analysis by Gan et al. synthesized 4 randomized clinical trials (n=256 children) and evaluated vitamin D supplementation (reported dose ranges of 300–2000 IU/day) as an adjunct to methylphenidate, over 8–12 weeks. The authors reported a statistically significant improvement in ADHD symptoms compared with methylphenidate plus placebo [3]. Although the signal is positive, the meta-analysis highlights limitations related to sample sizes and variability in protocols, which reduces the certainty of the conclusions.

The integration of vitamin D into ADHD management may be justified particularly when there is clinical suspicion or paraclinical confirmation of deficiency, as correcting deficiency has general medical value. Within this framework, any improvement in ADHD symptoms should be interpreted as a possible adjunctive effect. An integrated approach requires avoiding positioning vitamin D as a primary treatment for ADHD and maintaining a focus on standard interventions, with clinical monitoring of symptom course and functioning [3].

The meta-analysis by Talebi et al. included 6 double-blind randomized clinical trials (n=489 children) evaluating zinc (typically 10–40 mg/day, for 6–12 weeks) as monotherapy or, more commonly, as an adjunct to methylphenidate. The results indicated a significant reduction in total ADHD score compared with placebo, with an effect size reported as $SMD \approx -0.62$ (95% CI -1.24 to -0.002 ; $p \approx 0.04$) [4]. However, the hyperactivity and inattention subscales did not reach statistical significance in all analyses ($p \approx 0.44$ and $p \approx 0.17$, respectively), suggesting that the effect may be more robust on the global score than on separate domains, or that statistical power is insufficient for sub-analyses. [4].

These data support zinc as an adjunct with modest potential, particularly in contexts where deficiency is likely or documented. The systematic review by Granero et al. discusses the role of zinc and iron and highlights the importance of nutritional deficiency as a potential moderator of response, as

well as the fact that some studies used supplementation in combination with stimulant treatment [5]. In integrated practice, zinc supplementation should be guided by clinical assessment and, when justified, by biological parameters; excessive dosing should be avoided and tolerability monitored, particularly when multiple supplements are used concomitantly [4,5].

The systematic review by Granero et al. analyzed studies on iron and/or zinc supplementation in ADHD and identified a potential benefit, particularly in deficiency-defined subgroups, as well as a possible enhancement of methylphenidate efficacy in certain protocols [5]. Although the studies are heterogeneous and many have small sample sizes, the consistent message is that deficiency is the primary premise for the medical justification of supplementation and may increase the likelihood of a clinically detectable effect.

Within an integrated approach, iron is not conceptualized as a “treatment for ADHD”, but as a medical intervention aimed at correcting a deficiency. Any effect on ADHD symptoms may be indirect: improved energy, greater tolerance of cognitive demands, and better sleep. In practice, a responsible strategy includes clinical assessment for signs suggestive of deficiency and, when indicated, confirmation and correction in collaboration with the family physician or pediatrician. Monitoring of ADHD should remain centered on symptoms and functioning, and should avoid automatically attributing changes to supplementation without systematic evaluation [5].

The meta-analysis by Bruton et al. included 3 RCTs (n=216) and evaluated phosphatidylserine at doses of approximately 200–300 mg/day, administered for about 2 months. The results indicated a modest beneficial effect on inattention compared with placebo, with $ES \approx 0.36$ (95% CI 0.07–0.64; $p \approx 0.01$) [6]. For total symptoms and hyperactive-impulsive symptoms, the findings are less robust or heterogeneous, suggesting that any potential benefit may be more specific to attentional domains than to the overall symptom profile.

From an integrated perspective, phosphatidylserine may be considered a promising adjunct, but with still limited evidence for inattention, particularly in situations where the target is clear and the family accepts that the expected effect is modest. Responsible use requires setting an explicit target, a trial period, monitoring using clinical and functional indicators, and continuation only in the presence of a functional benefit [6].

The pilot study by Barros-Hübner et al. (randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover design; n=20 children) evaluated citicoline (CDP-choline) 250 mg/day as an adjunct to standard treatment, over a short duration. The results indicated no significant improvements compared with placebo ($p>0.05$), and tolerability was good, with no notable adverse effects reported [7]. These data suggest that, based on the current evidence, citicoline does not have a clear role as an effective adjunct for ADHD symptoms.

Within an integrated approach, this negative finding has practical utility by discouraging the extrapolation from mechanistic reasoning to clinical recommendations. In the absence of larger trials demonstrating a consistent benefit, citicoline cannot be recommended as a routine adjunct in ADHD; if used, it should be explicitly framed as an intervention with unconfirmed efficacy and monitored closely, without replacing validated interventions [7].

The study by Lyon et al. (randomized, double-blind, placebo-controlled; n=98 boys with ADHD, aged 8-12 years) evaluated L-theanine 400 mg/day in two divided doses for 6 weeks, with the primary objective of improving sleep quality. The results reported improved sleep quality, reduced sleep-onset latency, and increased nocturnal sleep efficiency compared with placebo [8]. Although the study does not focus on a direct improvement of core ADHD symptoms, it suggests a relevant adjunctive mechanism: improving sleep may reduce the daytime amplification of inattention and irritability and may improve overall functioning.

Within an integrated approach, L-theanine should be framed as an adjunct targeted at a comorbidity, not as a treatment for ADHD per se. Defining the target is necessary, along with monitoring relevant parameters (sleep-onset latency, duration, daytime sleepiness) and concurrent integration of behavioral sleep hygiene measures. If sleep improves, the effect on daytime functioning may represent an indirect benefit, but it should be evaluated empirically at the individual level [8].

The systematic review by McDonagh et al. included 22 randomized clinical trials on pharmacological treatments for sleep disorders in children, including populations with neurodevelopmental disorders. Melatonin, at reported doses of 1–6 mg administered in the evening, demonstrated a reduction in sleep-onset latency by approximately 28 minutes (range 11–51 minutes) and an increase in total sleep time by approximately 33 minutes compared with placebo [9]. These findings support melatonin as an effective

intervention for insomnia in children, including in the context of ADHD, where difficulties initiating sleep are common.

From an integrated perspective, melatonin is a sleep-focused adjunct with the potential to improve daytime functioning by optimizing sleep. Its impact on core ADHD symptoms is typically indirect and should not be interpreted as treatment for ADHD. The integration of melatonin should be accompanied by behavioral interventions and monitoring of response and tolerability. In moderate-to-severe ADHD, melatonin does not substitute standard interventions [9].

Within phytotherapy, saffron (*Crocus sativus*) is one of the interventions with a notable clinical signal. The randomized, double-blind pilot study by Bazar et al. included 54 children (6–17 years) and compared saffron extract 20–30 mg/day with methylphenidate 20–30 mg/day over 6 weeks in children with moderate ADHD. The results showed similar improvements between groups, with no significant differences between saffron and methylphenidate on parent- and teacher-rated outcomes, and tolerability was reported as good [10]. Although the design is relevant and the comparison with a pharmacological standard is valuable, the small sample size and short duration require caution in generalization.

Within an integrated approach, saffron may be discussed as an adjunct or an alternative in selected situations: mild-to-moderate presentations, family preferences, problematic tolerability to stimulants, or relative contraindications. It is necessary to emphasize the limitations of the evidence and the need for larger, longer-duration studies to clarify maintenance of effect and the medium-term safety profile. [10]. In addition, standardization and extract quality are essential; without these, study results cannot be directly extrapolated to commercial products with variable composition.

Another study by Pazoki et al. evaluated saffron as an adjunct to stimulant treatment in young adults ($n=56$), comparing Ritalin plus saffron with Ritalin plus placebo for 6 weeks. The results suggest a possible benefit of the combination, with improvements on certain domains (attention), reporting statistical significance ($p=0.024$) for some comparisons. [11]. Nevertheless, the conclusions should be treated as preliminary, useful primarily for hypothesis generation and for justifying larger trials. [11].

The randomized, double-blind, placebo-controlled trial by Ko et al. included 70 children (6–15 years) and evaluated Korean red ginseng extract (1 g twice daily) for 8 weeks. The authors reported significant improvements

in inattention and hyperactivity scores compared with placebo, with adjusted mean differences of approximately -2.25 versus -1.24 for inattention ($p \approx 0.048$) and -1.53 versus -0.61 for hyperactivity ($p \approx 0.047$). [12]. The study also reported EEG changes suggestive of increased vigilance. These data support ginseng as a promising short-term adjunctive phytotherapeutic option.

Within an integrated approach, ginseng may be considered a complementary intervention in mild presentations or as an adjunct within multimodal plans, with an explicit statement regarding the level of evidence and the need for replication. Product variability, potential interactions, and monitoring of tolerability remain mandatory considerations, and short-term results do not allow firm conclusions regarding maintenance of effect over the medium term [12].

The study by Dave et al. is an open-label study ($n=31$ children, 6-12 years) that evaluated a standardized *Bacopa monnieri* extract (BacoMind) 225 mg/day for 6 months. The authors reported improvements in certain symptoms (for example, restlessness and attentional difficulties) and good tolerability [13]. However, the absence of randomization and a placebo group limits causal inference and increases the risk of a placebo effect.

Within an integrated approach, *Bacopa* may be framed as a “promising but inconclusive” intervention and, if used, this should be done transparently, with explicit acknowledgment of its limitations. Routine recommendation should be avoided, with preference for use in a research context or as a monitored trial in selected situations, with clearly defined functional objectives and periodic reassessment. Moreover, the relatively long study duration (6 months) suggests that, if an effect exists, it may require time, and a long duration within an open-label design increases the risk of confounding with the natural course. [13].

Comparative synthesis and integration into the multimodal plan.

Considered overall, the interventions reviewed can be organized along two clinical dimensions: (1) potential effects on core ADHD symptoms and (2) effects on associated targets, particularly sleep. Within the first dimension, the most consistent evidence in the reviewed set concerns omega-3 fatty acids, zinc, and phosphatidylserine, as well as certain phytotherapeutic agents, such as saffron and Korean red ginseng [1,2,4,6,10,12]. Within the second dimension, L-theanine and melatonin are supported by evidence predominantly oriented toward improving sleep parameters, with quantified

effects on sleep-onset latency and sleep efficiency [8,9]. Vitamin D and iron are most appropriately framed within the deficiency-correction paradigm, with a possible adjunctive role on symptoms, but requiring a cautious interpretation and without excessive extrapolation [3,5].

In current practice, the integration of these interventions can be guided by a few general principles. First, defining the clinical target is essential: is inattention predominant, is there sleep-onset insomnia, is a nutritional deficiency suspected, or are there comorbidities influencing the course? Second, the decision should be grounded in the level of evidence and the risk–benefit balance: melatonin has relatively consistent evidence for insomnia and may be considered when sleep is the primary target [9]. Omega-3 may be tried as a low-risk adjunct, but with realistic expectations and monitoring. [1,2]. Zinc or iron may be considered when deficiency is documented or likely, with general medical justification as well. [4,5]. Phytotherapeutic agents such as saffron and ginseng may be discussed cautiously, emphasizing limitations of the evidence base and the importance of product quality and standardization. [10–12].

Third, any adjunctive intervention should be implemented for a defined duration and monitored systematically, by establishing a trial period (for example, 6–12 weeks for most supplements) and operational response criteria (for example, changes in inattention scores, functional improvements reported by school or family, reduced sleep-onset latency, or decreased impact of symptoms on family dynamics). In the absence of a clinically meaningful benefit, the intervention should be discontinued to limit polypharmacy and unnecessary costs. Monitoring is also an educational tool for families, helping align expectations with the level of evidence and fostering a collaborative and realistic stance.

Fourth, the ethical and clinical message must be maintained consistently: the interventions discussed are adjuncts, not alternatives. None of the reviewed interventions has sufficient evidence to systematically substitute validated interventions in moderate-to-severe presentations. Even in the case of saffron, where a pilot study suggests outcomes comparable to methylphenidate, the conclusion remains that there is a potential signal that requires confirmation through larger studies and through standardization of the extracts used [10]. Similarly, a positive RCT for ginseng does not justify replacing multimodal treatment, but at most considering it as an adjunct in selected situations, with monitoring [12]. Within this framework,

supplements and phytotherapy may complement validated interventions, without replacing them.

Fifth, safety and product quality are essential conditions for responsible use. The reviewed studies generally report good tolerability, yet real-world practice involves variable commercial products and multiple combinations. Therefore, clinicians should actively inquire about the use of supplements and phytotherapy, assess the potential for interactions, avoid excessive dosing, and monitor adverse reactions. In phytotherapy, extract standardization is a major determinant of reproducibility, and for supplements, purity and labeling accuracy are equally relevant.

Overall, the available data support a cautiously optimistic approach, and integration should be individualized, oriented toward functional targets, and evaluated longitudinally.

Discussions. The interpretation of the evidence on nutritional supplements and phytotherapy in ADHD should start from the observation that the reported effects are generally smaller than those associated with stimulant pharmacotherapy in moderate-to-severe presentations and are influenced by methodological heterogeneity. For example, for omega-3 fatty acids, a meta-analysis of 7 RCTs reported a small-to-moderate effect ($g=0.38$), whereas a larger meta-analysis (31 RCTs) did not identify a significant effect. This discrepancy raises questions regarding trial quality, the influence of EPA dose, and the possibility of a subgroup-dependent response [1,2]. Instead of a binary conclusion (“it works” versus “it does not work”), a balanced clinical interpretation suggests the likelihood of a small effect at the group level and potential utility at the individual level, provided that treatment response is monitored systematically.

In the case of micronutrients, the deficiency paradigm remains central. Vitamin D, zinc, and iron are essential nutrients, and correcting a documented deficiency has general medical benefits, while any effect on ADHD may be adjunctive and variable. The meta-analysis on vitamin D indicates a possible benefit as an adjunct to methylphenidate, albeit under methodological limitations. With respect to zinc, a favorable signal is described for the total score, but not uniformly across subscales. Iron and zinc appear particularly relevant in the presence of deficiency [3–5]. These findings support two convergent directions: (1) clarifying the subgroups most likely to respond and (2) identifying markers (for example, nutritional status) that can guide personalization. In practice, assessment of nutritional status may be

integrated when clinical indicators or risk factors are present, while avoiding excessive screening or empirical supplementation without justification.

Phosphatidylserine represents an example of an intervention with a relatively specific signal, predominantly for inattention, and with a small effect size. An $ES \approx 0.36$ suggests a modest benefit that may be clinically relevant for some patients, especially when an incremental improvement is sought within a multimodal plan. [6]. Similar to omega-3, this intervention should be framed as an adjunct with a possible effect and with monitoring, not as a universal solution.

Citicoline, through a negative finding in a pilot RCT, illustrates the risk of extrapolating clinical recommendations from biological plausibility. The available data do not support the efficacy of citicoline as an adjunct in ADHD, suggesting that clinical resources should be directed toward interventions with a more consistent signal or toward better-defined clinical targets [7].

Sleep is likely the most pragmatic domain for adjunctive interventions. L-theanine and melatonin have quantifiable effects on sleep-onset latency and/or sleep efficiency, and these effects may improve daytime functioning. In ADHD, insufficient sleep amplifies symptoms, reduces frustration tolerance, and affects working memory. Therefore, sleep-focused interventions may have clinically relevant impact, even if they do not directly reduce ADHD scores [8,9]. This observation supports the principles of an integrated approach: some adjunctive interventions are aimed at reducing maintaining factors and optimizing the functional context, thereby facilitating the implementation of primary interventions.

Phytotherapy raises both opportunities and specific methodological constraints. Saffron, in a pilot RCT compared with methylphenidate, provides a notable clinical signal, yet interpretation must remain cautious given the sample size and short duration; replication and product standardization are essential prerequisites before robust recommendations can be made [10]. The study in young adults suggests the possibility of an additive effect, but limited data require that the findings be treated as preliminary [11]. For ginseng, the existence of a placebo-controlled RCT with positive results and quantified parameters supports short-term adjunctive potential, yet replication, clarification of subgroups, and longer-duration evaluation are required [12]. In the case of *Bacopa monnieri*, the relatively long-term data come from an

uncontrolled study, placing the intervention lower in the hierarchy of evidence, while still maintaining it as a relevant research direction [13].

A critical element for clinical integration is the risk of substituting validated interventions. In practice, some families may use supplements as a “first-line” option and delay clinical evaluation, educational interventions, or indicated pharmacotherapy. This risk may increase in the context of insufficient clinician–family communication or when there is distrust of medication. An effective integrated strategy is collaborative: the clinician explores safety-related concerns, explains the level of evidence, proposes a stepwise plan, and may integrate, when reasonable, a low-risk adjunct, provided that monitoring is implemented and core interventions are not abandoned. In this sense, adjuncts may even become a therapeutic alliance tool, reducing resistance and facilitating adherence to the multimodal plan.

The limitations of the evidence should be stated explicitly. Many trials have short durations (6–12 weeks) and small samples, product heterogeneity, especially in phytotherapy, reduces comparability, and assessment instruments often include subjective reports and may be influenced by expectations. In addition, many studies do not include long-term functional outcomes, which limits interpretation of clinical relevance. Therefore, even when statistical significance is present, the magnitude of effect may remain modest from a practice perspective.

Future research directions follow from these limitations: larger RCTs with longer durations, standardization of doses and products, definition and stratification of responsive subgroups, and inclusion of functional outcomes, including the evaluation of combined strategies (adjunct plus stimulant). In particular, saffron and ginseng justify rigorous evaluations over 3–6 months, and micronutrient interventions would benefit from studies that stratify participants according to deficiency status.

Overall, the implication for current practice is one of balance: there are adjunctive interventions that may be useful in selected situations, but they do not substitute multimodal management. Rational integration requires an evidence-informed approach, attention to safety, functional targets, and systematic monitoring. A pragmatic proposal for integrating adjunctive interventions, with targeted assessment and periodic reassessment, is presented in Figure 1.

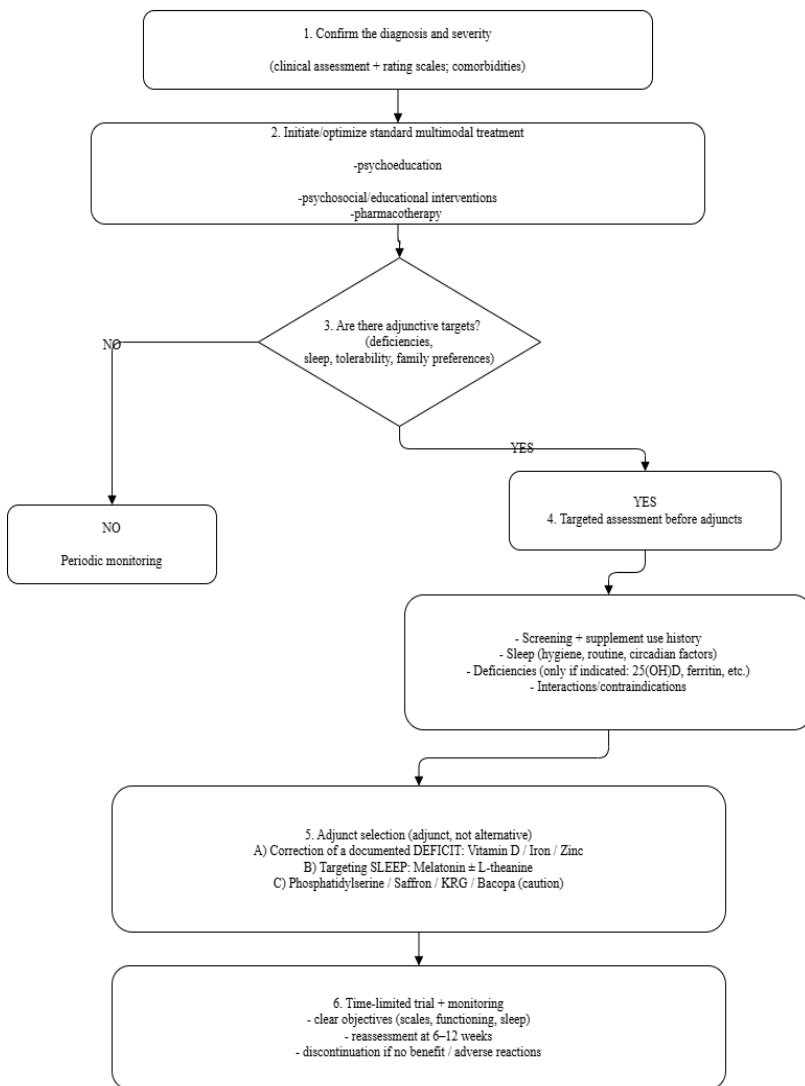


Figura 1. Practical algorithm: integrating adjunctive interventions (supplements/ phytotherapy) in ADHD

Conclusion. The synthesis of the clinical evidence reviewed indicates that nutritional supplements and phytotherapy may have an adjunctive role in the management of ADHD, yet effects on core symptoms are generally small-to-moderate and heterogeneous. Omega-3 shows discordant results across meta-analyses, suggesting a possible but variable benefit, likely influenced by factors such as dose/composition, duration, and clinical subgroup [1, 2]. Vitamin D may have a modest adjunctive effect in combination with methylphenidate, but certainty of the evidence is limited, and supplementation remains best justified in the context of deficiency [3]. Zinc and iron may modestly reduce total symptom scores and are more relevant in the presence of documented deficiency, supporting the need for personalization [4,5]. Phosphatidylserine shows a modest signal for inattention, whereas citicoline did not demonstrate significant benefit in a pilot RCT [6,7]. For sleep-related targets, L-theanine and melatonin have quantifiable effects on sleep-onset latency and sleep efficiency/duration, with potential indirect functional impact [8,9]. In phytotherapy, saffron and ginseng have promising short-term RCT results, whereas Bacopa requires confirmation through controlled studies [10 –13]. In conclusion, these interventions should be framed as adjuncts, not alternatives, and rational use requires clinical selection, realistic objectives, product quality, and systematic monitoring of efficacy and safety, within an integrated and multimodal approach.

References:

1. Chang JPC, Su KP, Mondelli V, Pariante CM. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Youths with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: a Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials and Biological Studies. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2018 Feb;43(3):534–45.
2. Händel MN, Rohde JF, Rimestad ML, Bandak E, Birkefoss K, Tendal B, et al. Efficacy and Safety of Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Nutrients*. 2021 Apr;13(4).
3. Gan J, Galer P, Ma D, Chen C, Xiong T. The Effect of Vitamin D Supplementation on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019 Nov;29(9):670–87.
4. Talebi S, Miraghajani M, Ghavami A, Mohammadi H. The effect of zinc supplementation in children with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(32):9093–102.

5. Granero R, Pardo-Garrido A, Carpio-Toro IL, Ramírez-Coronel AA, Martínez-Suárez PC, Reivan-Ortiz GG. The Role of Iron and Zinc in the Treatment of ADHD among Children and Adolescents: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nutrients*. 2021 Nov;13(11).
6. Bruton A, Nauman J, Hanes D, Gard M, Senders A. Phosphatidylserine for the Treatment of Pediatric Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Altern Complement Med*. 2021 Apr;27(4):312–22.
7. Hübner IB, Scheibe DB, Marchezan J, Bückner J. Use of Citicoline in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Pilot Study. *Clin Neuropharmacol*. 2024;47(5):146–9.
8. Lyon MR, Kapoor MP, Juneja LR. The effects of L-theanine (Suntheanine®) on objective sleep quality in boys with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Altern Med Rev*. 2011 Dec;16(4):348–54.
9. McDonagh MS, Holmes R, Hsu F. Pharmacologic Treatments for Sleep Disorders in Children: A Systematic Review. *J Child Neurol*. 2019 Apr;34(5):237–47.
10. Baziar S, Aqamolaei A, Khadem E, Mortazavi SH, Naderi S, Sahebolzamani E, et al. Crocus sativus L. Versus Methylphenidate in Treatment of Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized, Double-Blind Pilot Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019 Apr;29(3):205–12.
11. Pazoki B, Zandi N, Assaf Z, Sanjari Moghaddam H, Zeinoddini A, Mohammadi MR, et al. Efficacy and safety of saffron as adjunctive therapy in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Adv Integr Med*. 2022 Jan 11;9.
12. Ko HJ, Kim I, Kim JB, Moon Y, Whang MC, Lee KM, et al. Effects of Korean red ginseng extract on behavior in children with symptoms of inattention and hyperactivity/impulsivity: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014 Nov;24(9):501–8.
13. Dave UP, Dingankar SR, Saxena VS, Joseph JA, Bethapudi B, Agarwal A, et al. An open-label study to elucidate the effects of standardized Bacopa monnieri extract in the management of symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in children. *Adv Mind Body Med*. 2014;28(2):10–5.

VIIZIUNI CONTEMPORANE ASUPRA IMPORTANȚEI VITAMINEI D ÎN PRACTICA MEDICALĂ: METABOLISM, MECANISME ȘI POLIMORFISME VDR — REVIZUIRE NARATIVĂ

Alexandru Voloc ¹, Tatiana Raba ¹, Chiril Voloc ², Aliona Rotari ³,
Irina Rusu ⁴, Joel Fleury Djoba Siawaya ⁵, Teodor Furdui ⁶

¹ *Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*

² *Clinica Stomatologică SRL "VIDENTY", Chișinău, Republica Moldova*

³ *Spitalul Clinic Municipal de Copii Nr. 1, Chișinău, Republica Moldova*

⁴ *Departamentul de Boli Infecțioase Tropicale și Parazitologie Medicală,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova*

⁵ *Laboratorul Național, Libreville, Republica Gabon*

⁶ *Academia de Științe a Moldovei*

Abstract

Contemporary views on the importance of Vit D in medical practice: metabolism, mechanisms and VDR polymorphisms — narrative review

Background: Vitamin D plays essential roles in endocrine regulation, extending beyond calcium–phosphate homeostasis. Its active form, calcitriol, modulates genomic and non-genomic pathways via vitamin D receptors (VDR) widely expressed in endocrine, immune and metabolic tissues. Common VDR polymorphisms (ApaI, BsmI, FokI, TaqI, Cdx2) have been linked to variability in bone metabolism, immune function and disease susceptibility.

Objective: To summarize current evidence on vitamin D metabolism and mechanisms of action, and to present selected findings regarding VDR regulatory-region polymorphisms.

Methods: A narrative synthesis of studies indexed in Cochrane, PubMed, Scopus and Web of Science was performed. Among 138 records screened, 111 met inclusion criteria based on methodological rigor and topical relevance.

Results: Vitamin D deficiency contributes to impaired bone turnover, altered immune function and increased risk of metabolic and endocrine disorders. Vitamin D₂ and D₃ share comparable metabolic pathways, although D₃ may be more efficient in specific supplementation strategies. Emerging evidence indicates that VDR SNPs modulate individual endocrine responses to vitamin D.

Conclusion: Vitamin D acts through integrated endocrine and local signaling systems, regulating a substantial proportion of human gene expression. Understanding

VDR variability is crucial for interpreting inter-individual differences in vitamin D-related endocrine outcomes.

Keywords: *Vitamin D, VDR, polymorphism, endocrine metabolism, calcitriol.*

Rezumat

Context: Vitamina D are un rol central în reglarea endocrină, depășind controlul homeostaziei fosfo-calcice. Forma sa activă, calcitriolul, acționează prin mecanisme genomice și non-genomice mediate de receptorii vitaminei D (VDR), prezenți în numeroase țesuturi endocrine, imunitare și metabolice. Polimorfismele VDR, precum ApaI, BsmI, FokI, TaqI și Cdx2, sunt asociate cu variabilitatea răspunsului osos, imunitar și metabolic.

Obiectiv: Sinteza dovezilor actuale privind metabolismul vitaminei D și prezentarea unor rezultate proprii referitoare la polimorfismele regiunii de reglare a genei VDR.

Metode: A fost realizată o sinteză narativă pe baza literaturii indexate în Cochrane, PubMed, Scopus și Web of Science. Din 138 de publicații identificate, 111 au fost incluse pe baza rigurozității metodologice și relevanței.

Rezultate: Deficitul de vitamina D este asociat cu afectarea turnover-ului osos, dereglări imunitare și risc crescut pentru boli metabolice și endocrine. Vitamina D₂ și D₃ urmează căi metabolice similare, însă D₃ pare mai eficientă în anumite scheme terapeutice. Dovezile recente sugerează că polimorfismele VDR influențează răspunsul endocrin individual.

Concluzii: Vitamina D acționează prin sisteme endocrine și paracrine integrate, influențând expresia unui număr semnificativ de gene. Variabilitatea VDR reprezintă un element-cheie în interpretarea diferențelor individuale în metabolismul vitaminei D.

Cuvinte-cheie: *vitamina D; VDR; polimorfism; metabolism endocrin; calcitriol.*

Introducere

Până nu demult s-a crezut că acțiunea principală a vitaminei D viza doar menținerea homeostaziei fosfo-calcice, or, metabolitul hormonal activ al vitaminei D, calcitriolul 1,25(OH)₂D₃, exercită un efect pleiotrop, fie pe căi non genomice, alternative, fie genomice prin intermediul receptorilor vitaminei D (VDR), localizați în organele țintă. Gena VDR are o variabilitate ridicată a secvențelor polimorfe. Dintre cele peste 30 de secvențe nucleotidice unice cunoscute, cele mai studiate sunt ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), TaqI (rs731236) și Cdx2 (rs11568820). Polimorfismul nucleotid unic VDRp studiat și de către noi 1012 G/A a fost asociat cu înălțimea la adolescenți și cu riscul de fractură la vârstnici. Polimorfismul Cdx-2 G/A VDRp a fost asociat cu masa osoasă și riscul de fractură la vârstnici. În ultimii ani, au fost obținute rezultate din studii de cohortă

multicentrice care examinează rolul polimorfismelor genei VDR în dezvoltarea patologiilor în diverse organe și sisteme umane, iar prevalența alelelor polimorfismului genei VDR pare să varieze în funcție de etnie. Menținerea permanentă și constantă a unui nivel seric optim al statusului vitaminei D la copii și adolescenți, este o sarcină dificilă de realizat, dar de o importanță capitală pentru un organism în creștere, începând cu primele minute de concepție și dezvoltare intrauterină, continuând cu perioada postnatală, până la sfârșitul vieții, cu impact benefic nu numai asupra sănătății oasoase și menținerii homeostaziei fosfocalcice, ci și asupra protecției împotriva diferitelor boli somatice, infecțioase și canceroase. [1].

Rezultate și discuții

Vitamina D este sintetizată în piele sub influența radiațiilor ultraviolete B (UVB) și concomitent, pătrunde în organism din alimentație și suplimente. La nivel de piele, vitamina D este un prohormon (7-dehidrocolesterol) care trecând toate etapele de hidroxilare se transformă sub acțiunea razelor ultraviolete B cu lungimea de undă de 280/290-315/320 nm, mai întâi în pre-vitamina D apoi în vitamina D, ultima fiind transportată de către proteina transportatoare de vit D (VDBP) la nivel de ficat, unde are loc hidroxilarea sa în poziția 25 cu participarea enzimelor citocromului P450 (CYP27A1 și CYP2R1) și transformarea sa în 25-OH-D (calcidiol), care la nivel de consens, reflectă statusul vitaminei D la om [2]. Calcidiolul (25-OH-D), fiind preluat de aceeași proteină transportatoare de vitamina D (VDBP), ajunge la rinichi unde sub influența CYP27B1 are loc formarea 1,25(OH)2D3, cu toate caracteristicile unui hormon, numit calcitriol, cu acțiuni pleiotrope diverse, având un rol crucial în homeostazia fosfocalcică și funcționarea sistemului imun cu prevenirea diferitor maladii și afecțiuni, inclusiv, autoimune, anticanceroase etc. Forma sa activă (calcitriolul) se leagă de receptorul pentru vitamina D (VDR) și reglează expresia genelor implicate în homeostazia mineralelor și alte procese biologice. [3]. Studiile au arătat că mutațiile sau variațiile genetice în CYP2R1 pot afecta eficiența hidroxilării, conducând la niveluri scăzute de 25(OH)D și la deficiențe de vitamina D [4]. Hidroxilarea vitaminei D în ficat nu este strict reglată și depinde în mare parte de disponibilitatea vitaminei D. Această etapă este influențată de mai mulți factori, inclusiv starea nutrițională, starea de sănătate a ficatului și prezența bolilor hepatice [5]. Deficiențele în hidroxilarea hepatică a vitaminei D pot duce la niveluri scăzute de 25(OH)D, afectând astfel întregul metabolism al vitaminei D. Acest lucru poate contribui la dezvoltarea rahitismului la copii

și osteomalaciei la adulți. Evaluarea și monitorizarea nivelurilor serice de 25(OH)D sunt esențiale pentru diagnosticul și managementul deficienței de vitamina D [6]. Hidroxilarea a doua la nivelul rinichilor reprezintă etapa finală și crucială în activarea vitaminei D, convertind 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) în forma sa activă, 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)2D). Această hidroxilare este un proces reglat strict și reprezintă etapa cheie în producerea calcitriolului, forma biologic activă a vitaminei D, care are efecte endocrine și autocrine/paracrine în diverse țesuturi [7]. Prin urmare, CYP27B1 este enzima responsabilă pentru hidroxilarea 25(OH)D la 1,25(OH)2D. Expresia și activitatea acestei enzime sunt reglate de mai mulți factori, inclusiv nivelurile serice de parathormon (PTH), fosfat și calciu. PTH stimulează activitatea CYP27B1, în timp ce fosfații serici scăzuți și calciul seric crescut inhibă activitatea acestei enzime [2]. Deficiențele sau disfuncțiile în activitatea CYP27B1 pot conduce la diverse tulburări clinice. De exemplu, mutațiile în gena CYP27B1 pot cauza rahitismul dependent de vitamina D de tip 1 (VDDR-1), caracterizat prin rahitism sever și hipocalcemie. În plus, insuficiența renală cronică este asociată cu o scădere a capacității rinichilor de a produce calcitriol, contribuind la dezvoltarea osteodistrofiei renale [8]. Hidroxilarea vitaminei D la nivel renal este esențială pentru producerea formei sale active, iar disfuncțiile acestui proces pot avea consecințe semnificative asupra sănătății osoase și a metabolismului mineral, subliniind importanța înțelegerii mecanismelor fiziopatologice implicate în metabolizarea renală a vitaminei D. Statusul vitaminei D este evaluat prin măsurarea concentrațiilor serice de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) fiind principalul metabolism circulant datorată timpului de înjumătățire de 3 săptămâni comparativ cu timpul de înjumătățire a 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)2D) care este de aproximativ 10 ore. Acest marker reflectă aportul total de vitamina D din expunerea la soare, alimentație și suplimente. Diferite societăți și organizații științifice au stabilit niveluri recomandate pentru 25(OH)D, variind ușor în funcție de metodologiile aplicate. Enzima 24-hidroxilaza produce metaboliți biologic inactivi ai vitaminei D, care sunt excretați cu acizii biliari sub formă de acid calcitroic, în timp ce 23-hidroxilaza produce 1, 25–26, 23 lactone, care sunt catalizate de CYP24A1 [9,10,11]. Importanța inactivării calcitriolului indusă de către CYP24A a fost demonstrată la șoarecii cu gena knockout pentru CYP24A1, care au prezentat o rată a mortalității perinatale de 50% din cauza mineralizării osoase defectuoase și a hipercalcemiei. De menționat că acest

defect (simptomatologic) nu a fost observat la șoarecii cu gena dublu knockout-ți pentru CYP24A1 și receptorul vitaminei D (VDR) [9, 12]. În organele țintă, calcitriolul se leagă de receptorul vitaminei D, care este un receptor nuclear al familiei factorilor de transcripție activatori ai ligandului și induce reglarea atât genomică, cât și nongenomică a diferitelor funcții biologice [13], al cărui mecanism precis nu este elucidat deplin până în prezent.

Calea genomică este realizată prin legarea calcitriolului la VDR citosolic, care promovează fosforilarea acestuia din urmă cu formarea unui heterodimer cu receptorul retinoid X (receptor retinoid-X; RXR) și translocarea ulterioară a acestui complex în nucleu. Complexul, format din calcitriol, receptorul vitaminei D și receptorul retinoid X, se leagă de elementul de răspuns al vitaminei D (VDRE) din regiunea promotorului genei țintă și mobilizează coactivatorii transcripționali sau corepresorii, care, la rândul lor, reglează expresia ARN-ului mesager al genei țintă și îndeplinesc diverse funcții, inclusiv al metabolismului fosfo-calcic: în intestin are loc sinteza sporită a proteinei de legare a calciului, iar în oase are loc sinteza osteocalcinei, osteopontinei și fosfatazei alcaline [10].

Pe calea nongenomică, calcitriolul se leagă de receptorul vitaminei D situat pe membrana celulară, care se numește proteină legată de steroidul de răspuns rapid asociată cu membrana 1,25D (1,25D-MARRS). Această interacțiune provoacă modificări rapide ale căilor de semnalizare celulară, inclusiv calea calciului și a proteinkinazei activate de mitogeni, prin interacțiunea directă a proteinelor cu moleculele de semnalizare intracelulară, ceea ce duce la implementarea diverselor funcții fenotipice: accelerează transportul calciului extracelular în citoplasmă, eliberează calciu din depozitele intracelulare și stimulează metabolismul fosfatidilinozitolului [9,11,13]. Observăm o activare a transportului de calciu și fosfor din intestinul subțire în fluxul sanguin, iar efectul resorbtiv al hormonului paratiroidian (PTH) asupra țesutului osos este amplificat prin efectul asupra precursorilor osteoclastelor sau prin eliberarea de citokine de către osteoblaste și celulele stromale ale măduvei osoase [10].

Calea alternativă a metabolismului vitaminei D are loc prin intermediul enzimei care scindează lanțul lateral al citocromului P450 - CYP11A1 [9], care formează metaboliți hidroxi ai vitaminei D. Unul dintre aceștia este 20(OH)D, care are efecte antiproliferative, antiinflamatorii și, de asemenea, promovează diferențierea celulară, la fel ca calcitriolul. În plus, acești

metaboliți sporesc mecanismele de protecție împotriva deteriorării ADN-ului cutanat induse de către razele ultraviolete(RUV) și a stresului oxidativ posedând proprietăți antitumorale în liniile celulare [10,19]. Metaboliții 20(OH)D și 20,23(OH)D acționează, de asemenea, ca agoniști parțiali ai VDR. Aceiași metaboliți se pot lega de izoformele α și γ ale receptorului orfan legat de retinoizi (ROR α și ROR γ), care aparține familiei factorilor de transcripție dependenți de ligand. Receptorii ROR joacă un rol cheie în reglarea multor procese fiziologice, inclusiv a celor imune și metabolice, și sunt implicați, de asemenea, în multe mecanisme patologice ale carcinogenezei, dezvoltării bolilor autoimune și sindromului metabolic. În acest caz, 20(OH)D și 20,23(OH)D, atunci când interacționează cu receptorii ROR, au un efect inhibitor asupra transcripției genelor Bmall și G6Pase[17,21].

Deficitul de vitamina D este asociat cu afectarea turnover-ului osos, dereglări imunitare și risc crescut pentru boli metabolice și endocrine. Vitamina D₂ și D₃ urmează căi metabolice similare, însă D₃ pare mai eficientă în anumite scheme terapeutice. Dovezile recente sugerează că polimorfismele VDR influențează răspunsul endocrin individual.

1.Mecanismul de acțiune și receptorul vitaminei D

1.2. Superfamilia receptorilor nucleari

Acțiunile vitaminei D sunt mediate în marea lor majoritate de către receptorul său specific: VDR. El face parte din superfamilia receptorilor nucleari. Receptorii nucleari ai hormonilor steroidieni aparțin celei mai abundente clase de receptori transcripționali. Superfamilia receptorilor nucleari este compusă dintr-o grupă imensă de factori transcripționali incluzînd la vertebrate și nevertebrate mai mulți de 350 de membri [24]. Această superfamilie se subdivizează în 6 clase majore [25]. Una din aceste clase include receptorii hormonilor steroidieni cum ar fi estrogenii, progesteronul și androgenii. O altă clasă reunește receptorii hormonilor tiroidieni și transreceptorii în special RXR și RAR (receptorul acizilor retinoici) și VDR. Mai există un umăr de receptori numiți „orfani” ligandul cărora încă n-a fost identificat. Din această categorie, unii din acești receptori sunt funcționabili fără a dispune de ligand [26,27].

În sînul acestei superfamilii, receptorii au o structură comună care constă din mai multe domenii:

- un domeniu A/B N-terminal slab conservat de lungime variabilă și care include un domeniu de activare a transcripției AF-1 funcționînd în

majoritatea cazurilor în mod constitutiv; - un domeniu de legătură DBD (DNA Binding Domain) care recunoaște secvențele de ADN specifice sau HRE (Hormone Responsive Element). El este cel mai conservat motiv în forma „degetului de zinc” unde patru cisteine se organizează pentru a forma un atom de zinc. Acesta permite menținerea structurii tridimensionale a acestui domeniu care este compus din două elice alfa (I și II). Elicia I este esențială pentru a se lega cu ADN, pe când elicia II intervine în dimerizarea receptorului; - o regiune mai puțin conservată dintre subfamiliile, este zonă de balamă în C-terminal a degetului secund de zinc; - un domeniu de legare cu ligandul (LBD: Ligand Binding Domain), loc de interacțiune specifică de înaltă afinitate cu hormonii. Printre receptori nucleari, structura lor primară este puțin conservată; - o regiune C terminală fără a cunoaște rolul. De menționat că unii receptori sunt lipsiți de aceste calități distinctive.

1.3. Receptorul vitaminei D (VDR)

Descoperirea legării formei active a vitaminei D cu o proteină de tip receptor [28] a coincis cu detectarea originii renale și identificarea chimică a hormonului însuși [29- 32]. Clonarea moleculară a VDR la găină [33,34] și mai târziu cel al ADNc la mai multe specii [34-37] a confirmat că acțiunea 1,25-(OH)₂D ca și a multor alți hormoni steroidieni, trece mai întâi de toate prin legarea cu un receptor nuclear (VDR), prezent în aproape toate țesuturile umane. Cvazi totalitatea celulelor nucleate exprimă VDR, dar în concentrații variabile. Localizările tisulare și celulare a VDR au fost confirmate prin studii bazate pe tehnici de hibridizare în sit a ARNm, de autoradiografie și de imunocitochimie [38-40]. Celulele și țesuturile ce exprimă puțin sau de loc sunt cele ale mușchilor striati și a unor celule ale creierului foarte diferențiate cum ar fi celulele Purkinje a cerebelului [39]. Proteina VDR este prezentă la mamifere, păsări, amfibii și pești cu schelet calcar (de exemplu la peștele – zebra) cu un grad mare de omologie a structurii între diferite specii. VDR este indetectabil la speciile non-cordate, ceea ce a condus la ipoteza originii a sistemului vitaminei D: rolul său s-a manifestat cu timpul în rezultatul evoluției pentru a permite acumularea calciului pentru a constitui un schelet calcar. Totuși, VDR a fost la fel detectat la peștii primitivi [40], indicând că sistemul vitaminei D a apărut înaintea dezvoltării structurilor calcificate. Rolul exact al VDR la vertebrate și peștii primitivi n-a fost încă elucidat.

1.4. Domeniile funcționale ale proteinei VDR

Studiul mutațiilor genei VDR la pacienții afectați de rahitism pseudocarențial ereditar de tipul II și experiențele efectuate in-vitro a

mutagenezei dirigate, au permis descrierea diferitor domenii a receptorului și a funcțiilor sale specifice.

a) Domeniul A/B: este scurt și comparabil cu alți receptori a superfamiliei hormonilor steroidieni. El este constituit din 25-28 aminoacizi pentru VDR și mai mult de 400 aminoacizi pentru receptul glucocorticoizilor. Co-activatorul p160 și complexul DRIP (D-vitamin receptor interacting protein) sunt capabili de a interacționa cu domeniul A/B a VDR pentru a sa transactivare [41]. Din contra, înlăturarea domeniului A/B nu afectează nici legarea ligandului cu VDR, nici cele a VDR cu ADN. Un polimorfism frecvent al codonului inițiator al genei VDR uman (sit-ul de restricție Fok I) atrage după sine producerea unui domeniu A/B comportînd (f/F, f/f) și non (F/F) primii 3 aminoacizi. Cîteva studii sugerează că proteinele ce n-au primii trei aminoacizi N-terminal au o eficacitate de transactivare mărită grație unei mai buni interacțiuni cu factorul de transcripție TFIIB [42].

b) Domeniul de legare cu ADN (DBD): acest domeniu este foarte conservat între diferiți receptori a superfamiliei receptorilor nucleari. Din contra, partea sa C-terminală este specifică [42]. Această regiune cuprinde de la 76 pînă la 102 aminoacizi. Ea va juca un rol în acumularea nucleară a VDR [43].

c) Domeniul de legare cu ligandul (LBD): este sit-ul de legare a hormonului și comportă regiuni de dimerizare a receptorului și de interacțiune cu unii co-represori sau co-activatori modulînd activitatea transcripțională a VDR [37]. LBD este compus din 12 (alfa)-elicii și trei β -foițe și prezintă o flexibilitate unică între eliciile 1 și 3, de altfel, fiind unica structură de așa fel printre familia receptorilor pentru hormonii steroidieni. Legarea la 1,25-(OH)₂D antrenează o rearanjare tridimensională a buzunarului hidrofob care învelește ligandul. Studiul noilor mutații la pacienții suferinzi de rahitism vitaminorezistent (tipul II) a permis identificarea rezidurilor ce joacă un rol primordial în legarea cu receptorul [43]. În acest context, se menționează rezidurile Arg-274, His-305, Trp-286 [40, 43, 45, 48].

1.5. Heterodimerizarea VDR cu RXR

În timpul interacțiunii dintre 1,25-(OH)₂D și VDR, ultimul este fosforilat și suprafața sa de conformare este reconfigurată. Are loc, deci, eliberarea de corepresori. Altfel spus, ca răspuns la ligandul său, VDR recrutează partenerul său de dimerizare numit RXR legîndu-se cu sit-urile specifice – VDRs, prezente pe promotorii genei țintă a vitaminei D. Numeroase gene

controlate de către vitamina D posedă în promotorul lor multiple VDRs. Mai multe studii de deleție au permis determinarea regiunilor de dimerizare a VDR. Ele se situează în primul deget de zinc, în cutia T din C-terminal al degtului secund și a unei părți întinse a C-terminalei a LBD [42,46, 49].

1.6. Interacțiunea VDR cu complexul transcripțional și cu co-activatorii.

Domeniile de transactivare a VDR servesc drept suprafață adaptatoare la proteinele nucleare necesare pentru activitatea transcripțională a VDR. Una din aceste regiuni este domeniul de heterodimerizare ce conține reziduiul 246. Reziduiul în cauză face parte dintr-o regiune necesară interacțiunii cu co-activatorii iar mutația sa compromite grav activitatea transactivatoare a VDR. Regiunea secundă capabilă să recruteze co-activatori asociați cu VDR, este situată în C-terminalul LBD. Aceasta din urmă este o regiune foarte conservatoare, fiind un domeniu de activare a ligand-dependent numită AF2. Supresia acestui domeniu elimină activitatea transcripțională legată de complexul 1,25-(OH)₂D/VDR, fără a pierde capacitatea de legare cu hormonul și cu ADN. Regiunea dată reacționează direct cu co-activatorii nucleari, inițiind activitatea transcripțională. Interacțiunea complexului RXR/VDR cu co-factorii nucleari facilitează ansamblul de activitate transcripțională a complexului și reglează ponderea transcripției a genelor țintă a vitaminei D, via RNA-polimerazei II [42,47].

1.7. Reglarea expresiei VDR

Reglarea concentrației VDR la nivel de celule țintă nu este încă pe deplin elucidată. Există o mulțime de factori, cum ar fi 1,25-(OH)₂D [42,406] și diverși factori de creștere, care reglează cantitatea de VDR la nivel celular. Totuși, puțini dintre acești factori reacționează în mod direct asupra transcripției ARNm a VDR. Printre altele, în această reglare poate interveni însăși celulele specifice ale țesutului. În sfârșit, VDR este exprimat de numeroase țesuturi și tipuri celulare cu o puternică disparitate în nivelul său de expresie: țesuturile implicate în reglarea homeostazei fosfo-calcice exprimă puternic VDR, fiind indetectabil în alte țesuturi. Aceste variații a cantității expresiei VDR sugerează existența unei reglări țesut dependente, controlate de către factorii de creștere a țesutului specific. Acești factori n-au fost încă pînă în prezent identificați.

a) Reglarea de către 1,25-(OH)₂D:

Calcitriolul (1,25-(OH)₂D) mărește expresia intracelulară a VDR, probabil de felul țesut – specificitate. În fine, unele studii sugerează că 1,25-(OH)₂D

mărește procentul de ARNm a genei codante pentru VDR la nivelul glandelor paratiroidiene și rinichi și nu la nivel de intestin [49]. Acest efect rezultă dintr-o stabilizare a ARNm a VDR [45,50] însă, descoperirea recentă a VDREs în regiunea promotorului genei VDR sugerează existența unui mecanism de acțiune adițional asupra activității transcripționale a genei VDR [42,44,49].

1.8. Promotorul genei VDR

Promotorul VDR (figura 1) a fost cercetat prin clonare în special la șobolani, om și puiul de găină [53-55]. La om, un promotor principal a fost studiat în amonte de exonul 1a care posedă aceleași caracteristici pe care le posedă cea del la șobolani și găină [56,57]. Promotori mai puțin importanți, situați în amonte de exonii 1f, 1d și 1c, ce stau la originea transcripției minore, au fost la fel descrise [53]. Puține studii au fost efectuate cu scopul de a scoate în evidență factorii de transcripție capabili să se fixeze pe regiunile cis-reglatoare din cadrul promotorului VDR pentru a modula astfel transcripția.

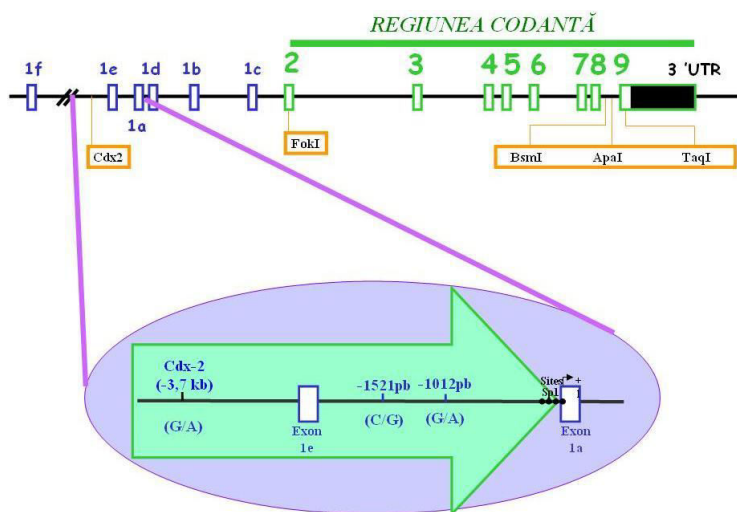


Figura 1. Reprezentarea schematică a genei codante pentru VDR și părți sale reglatoare (Alexandru Voloc, Michele Garabédean et al. 2007)

1.9. Polimorfismele în ansamblul genei codante pentru VDR

Pînă în prezent au fost descrise mai mult de 300 de polimorfisme. Siturile polimorfismelor cele mai studiate sunt la siturile sensibile la enzimele de

restricții din regiunea codantă (Fok I) și intronică (Apa I, Tap I, Bsm I) a genei. Ele au fost asociate diferitor patologii osoase și, deasemenea, riscului de cancer și de diabet [58,59-68]. Impactul funcțional al variantelor din regiunile intronice nu sunt încă cunoscute, cu excepția variantei Fok I care modifică lungimea domeniului A/B. La ora actuală, nici o lămurire funcțională n-a permis să se explice asocierea dintre aceste genotipuri și patologii studiate. O explicație posibilă ar fi că genotipii analizați se aflau în dezechilibru de legătură (DL) cu polimorfismele funcționale nestudiate. Mult mai interesante par a fi siturile polimorfismelor studiate și descrise la nivel de promotor. Trei dintre aceste situri sunt în puternic dezechilibru de legătură și au fost regrupate în haplobloc specific pentru regiunea reglatoare a genei VDR la caucazieni [69]. Unul dintre 3 SNPs este studiat în zona de legătură cu factorul de transcripție Cdx-2 specific, implicat în reglarea diferențierii celulelor intestinale [70] și în reglarea expresiei genelor intestinale (G-Cdx-2-A) [71]. Altele două sunt strins legate și situate în – 1521 (C-1521-G) și – 1012 (A-1012-G) din zona capabilă să lege complexii specifici [69,72]. Polimorfismele în cauză sunt funcționabile și capabile să modifice in-vitro activitatea transcripțională a promotorului VDR [72,73]. Mai mult, ele au fost asociate cu mai multe trăsături fenotipice sugerând posibilitatea influenței lor asupra metabolismului osos și fosfo-calcic: Polimorfismul din regiunea -1012 a VDRp a fost asociat cu talia la adolescenți [72] și riscul fracturilor la persoanele în vârstă [69] polimorfismele din situl Cdx-2 a fost asociat cu masa osoasă [73] și riscului de fracturi la persoanele în etate [74]. Totuși, această asociere dintre genotipul Cdx-2 și masa osoasă rămîne controversată, deoarece ea n-a fost stabilită la alte două cohorte de femei ce se aflau în perioada post-menopauză [75,76]. În sfârșit, polimorfismul - 1021 din VDRp poate fi considerat ca un marker de origine etnică, deoarece distribuția sa în populațiile caucaziene, africane și asiatică este foarte diferită: 98-100% din populațiile africane și asiatică sunt A/A, pe cînd 30% din populațiile europene sunt A/A și 70% G/G [77]

2. Mecanismele de reglare a vitaminei D.

Sinteza calcitriolului este reglată de enzima inactivatoare CYP24A1 din rinichi, care este dependentă de factorul de creștere a fibroblastelor-23 (FGF-23) și de calcitriol în sine într-o buclă de feedback, precum și de enzima activatoare CYP27B1, catalizată de hormonul paratiroidian (PTH). FGF-23 este secretat de osteoblaste și osteocite ca răspuns la creșterea nivelurilor de fosfat și calcitriol [17,18]. Estrogenii, prolactina și hormonul de creștere

(GH) stimulează, de asemenea, sinteza calcitriolului. În timpul creșterii, sarcinii și alăptării, nevoia de calciu crește, ceea ce duce la o creștere a activității 1 α -hidroxilazei. Deficitul de vitamina D rezultă din sinteza insuficientă a colecalciferolului la nivel cutanat, deficitul alimentar de vitamine sau absorbția afectată în intestinul subțire. Se caracterizează prin hipocalcemie cu creșterea secreției de PTH și dezvoltarea hiperparatiroidismului secundar, ceea ce duce la creșterea resorbției osoase și scăderea excreției de calciu prin rinichi. Ca urmare, concentrațiile serice de calciu rămân în limite normale. Cu toate acestea, în stadiile incipiente, hipofosfatemia este mai frecventă, fiind cauzată de PTH și constând în scăderea reabsorbției tubulare de fosfat și creșterea excreției urinare. Polimorfismul genei receptorului de vitamina D și manifestările sale clinice. Deficitul de vitamina D crește riscul de fracturi, iar unele surse au observat o legătură cu dezvoltarea deficiențelor cognitive, demenței, cancerului și bolilor autoimune, precum și a accidentului vascular cerebral și a bolilor neurodegenerative [22]. Receptorii vitaminei D (VDR) sunt identificați în piele, glandele mamare, glanda pituitară, paratiroidă și gonade, celulele sistemului nervos, mușchii scheletici, celulele β pancreatice, țesutul adipos, plămânii, monocite și limfocite activate. Efectul vitaminei D, mediat prin VDR asupra acestor celule, rămâne încă incert și neilucidat pe deplin. De exemplu, densitatea minerală osoasă poate depinde de prezența alelelor în gena receptorului de calcitriol. Gena VDR este situată pe brațul scurt al cromozomului 12 (12q13.1) și este formată din 9 exoni și 8 introni. Are un grad ridicat de variabilitate în secvențele polimorfice, care apar atât în regiunile codificatoare, cât și în cele necodificatoare ale genei, ceea ce duce la modificări ale funcției sale prin activarea expresiei genelor și, mai rar, a structurii proteinelor. Metoda de detectare a alelelor se bazează pe polimorfisme de lungime a fragmentelor de restricție obținute după tratamentul cu enzime de restricție specifice. Polimorfismul genei VDR Δ pal este localizat în regiunea de reglare 3', în intronul 8. Nu are răspuns funcțional, deși unele studii sugerează că ar putea afecta stabilitatea ARN-ului mesager (ARNm). Varianta BsmI este, de asemenea, localizată în regiunea de reglare 3' și este asociată cu riscul de osteoporoză la femeile aflate la postmenopauză și cu răspunsul la terapia antiresorbtivă [15]. Polimorfismul genei VDR Δ taqI este localizat în exonul 9 și afectează stabilitatea ARNm și funcțiile biologice ale vitaminei D. Aceste trei SNP-uri se află în dezechilibru de linkage unul cu celălalt. FokI este localizată în

exonul 2 al genei VDR și afectează procesele transcripționale; o substituție de la T la C în timpul traducerii codonului de start ATG duce la sinteza a două variante proteice: lungă (f) și scurtă (F) [22, 23]. Proteina lungă are o activitate transcripțională mai pronunțată; alela f a FokI este mai frecventă în rândul caucazienilor și asiaticilor decât în rândul africanilor [23]. Conform unei meta-analize, polimorfismul FokI este asociat cu un risc crescut de osteoporoză postmenopauză în populațiile asiatice decât în cele europene [78]. Varianta Cdx2 este localizată în regiunea promotorului 5 și reduce activitatea transcripțională a alelei A din această genă cu 70%. Un risc ridicat de a dezvolta osteoporoză postmenopauză la femeile care locuiesc în Belarus și Lituania se observă: 1) în prezența genotipului homozigot C/C în gena ApaI, 2) detectat mai frecvent cu genotipul G/G al genei BsmI, 3) detectat semnificativ mai frecvent în dezechilibrul de linkage al genelor ApaI, BsmI și TaqI cu haplotipul C-G-C [78]. Impactul polimorfismelor celor patru SNP-uri cunoscute în gena VDR asupra riscului de a dezvolta scleroză multiplă (SM) variază [82]. Un studiu olandez caz-control efectuat pe 212 pacienți cu SM a constatat niveluri serice ridicate de calcitriol și niveluri serice reduse de calcidiol la purtătorii alelei scurte (F) a genei FokI [52,79]. Rezultate similare au fost obținute într-un studiu sicilian efectuat pe 104 pacienți cu SM [52]. Conform unor date, prezența alelei f a contribuit o evoluție mai ușoară a sclerozei multiple, cu un grad scăzut de dizabilitate (EDSS (Expanded Disability Status Score) <6) [80]. Polimorfismul BsmI este asociat cu o densitate minerală osoasă redusă și un risc crescut de osteoporoză la pacienții cu scleroză multiplă și deficit de vitamina D [81]. Genotipul AA al BsmI are un efect protector în scleroza multiplă [82]. Rezultatele studiilor și meta-analizelor asupra polimorfismelor ApaI, TaqI și Cdx-2 în scleroza multiplă sunt contradictorii [14, 15, 23]. Conform rezultatelor unei analize din 2016 realizate de Comitetul Consultativ Științific pentru Nutriție din Marea Britanie, efectul aportului de vitamina D asupra riscului de a dezvolta cancer nu a fost dovedit din cauza numărului mic de studii clinice randomizate de control [4]. Studiile observaționale arată o corelație inversă între concentrațiile serice de 25(OH)D și riscul de cancer colorectal. Nu există dovezi convingătoare ale unei relații între concentrațiile serice de 25(OH)D și riscul de a dezvolta alte tipuri de cancer decât cancerul de piele. Probabilitatea de a dezvolta cancer de piele este mai mare la persoanele cu niveluri serice relativ ridicate ale 25(OH)D, ceea ce se poate datora expunerii prelungite la soare. Frecvența genotipului FF FokI a fost semnificativ mai

mare la 100 de pacienți caucazieni francezi cu poliartrită reumatoidă (AR) comparativ cu grupul de control [78]. Genotipul Bb BsmI este asociat cu o evoluție mai favorabilă a AR [79]. Conform unei meta-analize [52] a asocierii dintre polimorfismele BsmI, TaqI, FokI și ApaI ale genei VDR la pacienții cu AR și lupus eritematos sistemic (LES), au fost identificate următoarele modele: 1) genotipul FF al FokI a fost semnificativ mai frecvent la caucazieni cu AR (rata probabilității (OR) = 1,502 (IC 95% = 1,158-1,949, P = 0,002); 2) prevalența genotipului BB+Bb al BsmI a fost mai mare în LES, în special în combinație cu boală renală, în rândul asiaticilor (OR = 3,584 (IC 95% = 1,407-9,130, P = 0,007 și OR = 3,652 (IC 95% = 1,347-9,902, P = 0,011). Rezultatele unui studiu efectuat pe 105 pacienți cu Boala Sjögren din Ungaria nu a prezentat diferențe în polimorfismele TaqI, BsmI, ApaI și FokI ale genei VDR în comparație cu grupul de control [80]. Kamal și colab. [81] au studiat polimorfismele ApaI și TaqI ale genei VDR în boala Behçet și sclerodermie la rezidenții egipteni și au constatat o prevalență ridicată a genotipului Aa al ApaI la pacienții cu boala Behçet și o prevalență scăzută a genotipului tt al TaqI. Purtătorii haplotipului aTVDR au avut o incidență mai mare a bolii Behçet în comparație cu grupul de control. Nu s-a constatat efectul acestor două SNP-uri asupra riscului de a dezvolta sclerodermie, deși genotipul AA al ApaI a fost mai frecvent în forma difuză a bolii. Cusato și colab. au evaluat polimorfismul genei VDR în crioglobulinemia asociată cu hepatita virală C și au constatat că, în primul rând, încărcătura virală scăzută este asociată cu următoarele genotipuri: AABsmI (P=0,018), CCTaqI (P=0,009) și AAApaI (P=0,004); în al doilea rând, alela TFokI se corelează cu crioglobulinemia mixtă [82]. Efectul aportului de vitamina D, precum și al nivelurilor plasmatice de calcidiol, asupra bolilor cardiovasculare (riscul de dezvoltare/rezultate) este contradictoriu: 1) conform a două studii sistematice, nu s-a constatat nicio asociere cu riscul de boli cardiovasculare (BCV); 2) conform unui studiu, s-a observat un risc crescut de dezvoltare a BCV în cazul aportului de vitamina D și calciu, din cauza progresiei aterosclerozei; 3) rezultatele studiilor prospective au relevat contrariul, 4) o corelație între 25(OH)D seric și riscul de BCV, 5) aportul de vitamina D nu a afectat evoluția hipertensiunii arteriale (HTA), conform meta-analizelor care au inclus 46 de studii, în ciuda faptului că unele studii observaționale de cohortă au raportat o asociere inversă între nivelurile de calcidiol și hipertensiune arterială [10]. Un grup de cercetători italieni nu a găsit nicio corelație între polimorfismele FokI și BsmI ale genei VDR și hipertensiunea

arterială primară (esențială) și activitatea reninei plasmatice [83]. Conform rezultatelor lui Swapna N. și colab. [84], alela F și genotipul FFFokI determină un risc ridicat de a dezvolta hipertensiune arterială esențială. Un studiu privind distribuția genotipurilor FokI ale genei VDR, care codifică receptorul vitaminei D, a fost efectuat la pacienți cu hipertensiune arterială din populația rusă. S-a constatat că indivizii cu genotipurile FF și Ff ale genei FokI ale genei VDR au o vârstă mai timpurie de debut al bolii în comparație cu pacienții cu genotipul ff. Pacienții cu aceste genotipuri sunt caracterizați prin tensiune arterială crescută în timpul zilei, în principal tensiune arterială sistolică, cu valori mai mari înregistrate. Indicatorii „sarcinii arteriale” - indicele de timp al tensiunii arteriale sistolice (TAS) în timpul zilei - sunt, de asemenea, mai mari la pacienții cu aceste genotipuri [85]. O meta-analiză a polimorfismelor genei VDR (FokI, ApaI, BsmI, TaqI) în diabetul zaharat de tip 1 (79 de studii) și de tip 2 (44 de studii) a relevat următoarele: 1) există un risc ridicat de diabet zaharat de tip 1 în prezența alelei B a BsmI și de diabet zaharat de tip 2 în prezența alelei f a FokI, în special în rândul est-asiaticilor; 2) semnificația polimorfismelor ApaI și TaqI în diabetul zaharat rămâne neclară [86]. Cercetătorii ruși au studiat polimorfismul FokI al genei VDR și nivelurile de calcidiol din sânge la locuitorii din regiunea arctică, folosind ca exemplu districtul autonom Yamalo-Nenets. Deficitul de calcidiol (<20 ng/ml) a fost detectat la 38,2% dintre toți subiecții. Analiza rezultatelor genotipării a relevat o asociere semnificativă statistic între alela C a polimorfismului rs2228570 al genei VDR, deficitul de vitamina D și grupurile etnice: 1) frecvența alelei C a genei rs2228570 a genei VDR a fost mai mare în populația indigenă decât în populația imigrantă, ajungând la 71,1%, în timp ce în partea europeană a Rusiei a fost de 57,8%; 2) la persoanele indigene purtătoare ale genotipurilor CC și CT, nivelurile de vitamina D au fost semnificativ mai mici din punct de vedere statistic decât la purtătorii genotipului TT [87]. Există o multitudine de probleme, departe de a fi soluționate, precum rolul vitaminei D în reglarea metabolismului fosfocalcic în diverse perioade de vârstă, contribuției genei Klotho și a altor gene implicate în asigurarea sănătății osoase, rolului receptorilor pentru vitamina D (VDR) în manifestarea sano- și disanogenității copiilor, importanței statusului optim al vitaminei D în profilaxia diferitor boli autoimune, rejetului de organe în transplantologie, psoriazisului, periodontitei, sarcopeniei, dermatitei atopice și exemei de piele, diabetului zaharat, astmului bronșic, maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv,

schizofreniei, maladiei Alzheimer, spermatogenezei, infertilității masculine și feminine, reglării ciclului menstrual, algo-și dismenoreei la adolescente, fortificării statusului imun și asigurării protecției contra diferitor boli respiratorii și diareice acute, polimorfismului nucleotidic unic al promotorului genei, capabili să regleze expresia cadrului de lectură a genei codante pentru VDR, etc. [88]. Organizația Mondială a Sănătății (2004) reiterează că osteoporoza/osteomalacia constituie a treia problemă de sănătate publică după afecțiunile cardiovasculare și cancer [89], iar National Osteoporosis Foundation (2014) o consideră drept o „epidemie silențioasă” a secolului XXI, fiind caracterizată prin rezistență osoasă scăzută, indusă de scăderea masei osoase și de compromiterea calității osului, condiționând riscul de fractură. Aceste lacune impun desfășurarea intensă a unor cercetări complexe, pentru determinarea statusului vitaminei D la populația generală și pediatrică, atât la nivel național cât și internațional, or, de la 50 până la 80% a masei minerale osoase este determinată de factori genetici, fapt confirmat prin depistarea mutațiilor genetice la pacienții cu masă osoasă patologică (rahitism, osteoporoză, densitate osoasă înaltă autosom dominantă) și prin asocierea masei osoase cu diferite variante genetice la persoanele sănătoase și la cele cu osteoporoză [90]. Studiile genetice estimative menționează impactul genei care controlează receptorul pentru vitamina D (VDR), genei de collagen Ia1, receptorului pentru estrogeni și genei TGFβ [91, 92,93]. În prezent există dovezi substanțiale, că variațiile acestor gene, implicate în metabolismul calcic și osos, ar putea descifra de ce mineralizarea osoasă la diferiți indivizi reacționează în mod diferit la factori identici ai mediului înconjurător (efortul fizic, aportul de calciu/produse lactate...).

Prin urmare, putem conchide că aproape 300 de polimorfisme au fost până în prezent descrise în părțile codante și reglatoare ale genei VDR [74,94]. Trei dintre aceste polimorfisme au prezentat un interes deosebit pentru echipa noastră ghidată de către M. Garabedian, deoarece ele sunt situate în partea reglatoare a expresiei genei VDR: - una în situl de legare a factorului de transcripție Cdx-2 specific implicat în reglarea și diferențierea celulelor intestinale și în reglarea genelor intestinale, - altele două strâns legate între ele și situate (în 1012 și în 1521) în zona legată de coplexele proteice specifice [94]. Cercetările noastre au demonstrat că variantele din siturile menționate sunt capabile să modifice in vitro activitatea transcripțională a promotorului VDR. Am constatat că polimorfismele -1012/-1521 au fost asociate cu talia

adolescenților. Unii savanți au demonstrat că polimorfismul din situl Cdx-2 a fost asociat cu masa osoasă la femeile ce se aflau în perioada post-monopauză și riscului de fracturi la persoanele în vîrstă [74]. Noi am constatat că există o asociere dintre două polimorfisme de la nivel de promotor a genei VDR (-1012 și Cdx-2), creșterea și achiziția masei osoase a vertebrelor lombare în perioada de adolescență, ținînd cont de interacțiune posibilă a consumului de lapte/produse lactate asupra achiziției masei osoase. Ne-am interesat chiar de la bun început de un alt element pe care îl consideram element-cheie, a sănătății osoase în perioada creșterii pre-și postpubertare: statusul vitaminei D, evaluat în baza determinării a 25-(OH)D circulant, care este considerat metabolit de rezervă, indice fiabil în aprecierea statusului vitaminei D.

3. FGF23 și gena Klotho

Fosfatoninele, dintre care Fibroblast Growth Factor 23 (FGH23), sunt în prezent considerate ca fiind niște reglatori majori a homeostaziei fosfocalceice. FGF23 este o peptidă de 251 aminoacizi produsă de celulele mezenchimale, în principiu osteoblastii și osteociții. Producerea sa este stimulată de o de o mărire a fosfatemiei, precum și de 1,25-(OH)2D. Ea ar fi din contra inhibată de PHEX, o proteină exprimată de către osteoblaști, de către osteociți și de Dmp1, o proteină exprimată în marea majoritate în osteociți și care favorizează mineralizarea. Dar controlul fiziologic al activității sale se face de asemenea prin divizarea la nivelul aminoacizilor 176-179, care necesită prezența peptidazelor, printre care proteina PHEX. Dozările sunt disponibile măsurînd ansamblul de forme, intacte și divizate, de FGF23, sau mai rar, forma inactivă unică. Alegerea tipului de dozare depinde de întrebarea pusă, vrem să măsurăm producerea FGF23 sau numai activitatea sa și de criteriile economice. FGH23 apare ca un inhibitor a mineralizării osoase și un regulator incertificabil al metabolismului fosforului care vizează împiedicarea unei supradoze de fosfați. El diminuează fosfatemia mărind eliminarea urinară a fosfaților via o micșorare a exprimării transportatorilor NaPi-2a și NaPi-2c și reducînd absorbția intestinală a fosfaților via o inhibiție a producerii renale de (1,25-(OH)2D). El diminuează mai mult de atît producerea PTH-ului, ceea ce apropie la micșorarea producerii de 1,25-(OH)2D, contribuind la reducerea calcemiei [88]. În sfîrșit, el inhibă formarea nodulilor osoși și mineralizarea osoasă, independent de acțiunea sa hipofosfatemiantă [88]. Acțiunile de FGH23 urmăresc legătura sa la receptorul FGFR1c, redat specific FGF23 prin interacțiunea cu klotho, care

este o proteină membranară exprimată în paratiroide, rinichi și plexuri coroidale. Divizare sa dă naștere unei forme circulante care îi permite de a interacționa în locurile unde ea nu este produsă (de exemplu: tubulul distal al rinichiului). Exprimarea și divizare sa într-o formă solubilă sunt activate în situație de diminuare calcică. Prin interacțiunea sa cu receptorul FGFR1c, klotho intervine în acțiunile FGF23 asupra eliminării renale a fosfatilor și a producerii de 1,25-(OH)2D. Dar ea acționează la fel și în alte nivele. În mod special, ea contribuie la mărirea calcemiei, stabilizînd transportorul renal de calciu TRPV5, ceea ce mărește reabsorbția renală de calciu și accelerează sensibilitatea glandelor paratiroidale la hipocalcemie. Ea acționează asupra transportului trans-epitelial de calciu care astfel permite de a modula producerea lichidului cerebrospinal în plexul coreoid. În sfîrșit, klotho exercită și alte numeroase acțiuni, legate indirect de homeostazia fosfocalcică după cum o arată îmbătrînirea prematură, scurtarea duratei de viață precum și dereglările vasculare, cutanate și pulmonare observate la șoarecii care au suportat o abrogare a genei klotho [96].

4. Calcitonina

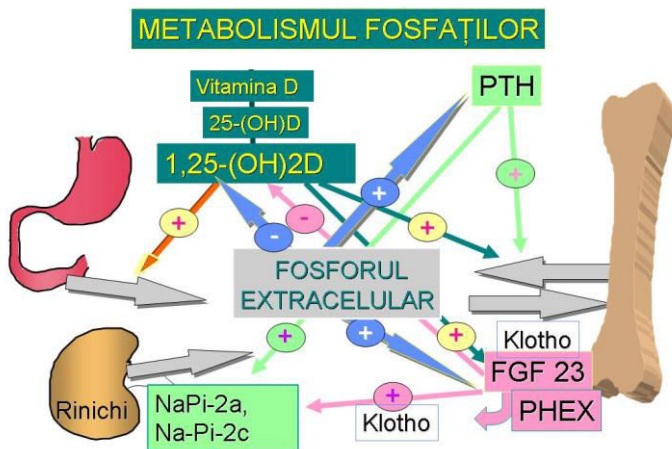


Figura 2. Schema metabolismul calcic cu implicarea genei Klotho, PTH, VDR, TRPV6, TRPV5 (Autor A. Voloc)

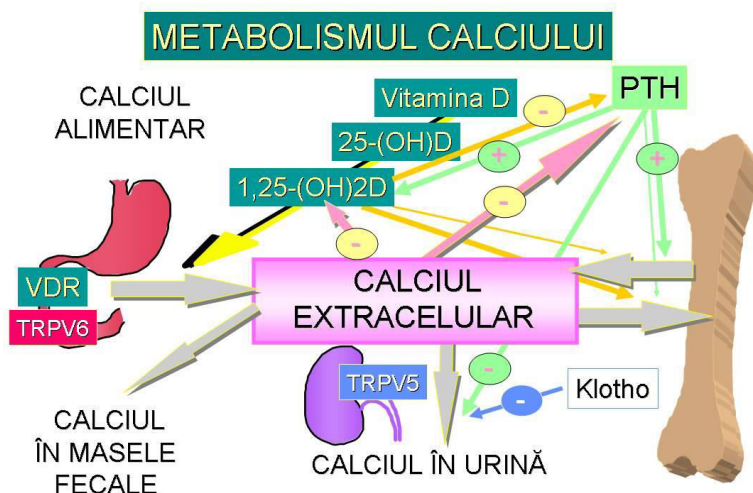


Figura 3. Metabolismul fosforului cu implicarea FGF 23, genei Klotho, PTH, NAPI-2a și NAPI-2c., genei FEX și calcitriolului (Autor A. Voloc)

Fiind unul din primii agenți hipocalcemiați și anti-resorbției osoase identifică, deși utilizarea sa în farmacologia clinică este veche, funcțiile fiziologice a calcitoninei rămân necunoscute. Acest polipeptid de 32 de aminoacizi este sintetizat de o genă care codează în același timp pentru calcitonină și pentru alte peptide, dintre care „Calcitonin Related Peptide” în activitatea vaso-relaxantă recunoscută [97]. Secretată de celule C parafoliculare a toridei, calcitonina are mai multe locuri de acțiune : rinichiul intestinul, pancreasul, hipofiza, timusul, plămînul și mai ales osul. Cu o doză fiziologică, calcitonina este un inhibitor puternic a resorbției osoase și a activității osteoclaștilor [97]. Cu doze farmacologice, ea diminuează calcemia și fosfemia, inhibînd resorbția osoasă și mărind eliminarea urinară de calciu și fosfați. Cu aceste doze mari, calcitonina provoacă o eliminare urinară crescută de sodiu, potasiu și clor; modulează secrețiile gastrice și pancreatice și anumite secreții hormonale (TSH, insulina, hormonul de creștere), avînd o acțiune analgezică netă [98]. De fapt, importanța sa în reglarea fiziologică a metabolismului fosofcalcic rămîne controversată. Totuși ea ar putea juca un rol de protecție a scheletului în pierderea excesivă a mineralului osos în timpul perioadelor intense de remodelare întîlnite în timpul creșterii și gravidității.

Interacțiunile statutului vitaminei D, aportului de calciu și a genotipului VDR

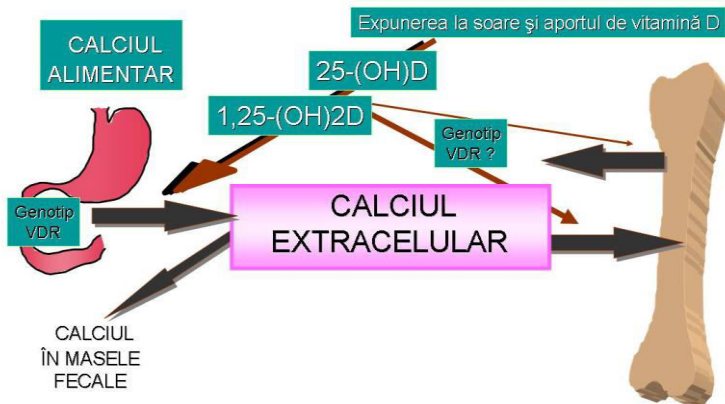


Figura 4. Interacțiunile dintre nivelul seric al vitaminei D, aportul de Ca și genotipul VDR (Autor A. Voloc)

5. Clasificarea statusului vitaminei D

În prezent nu există un consens unic privitor statusului carențial, deficitar sau optim al vitaminei D (25(OH)D). Reieșind din aceasta, considerăm util pentru practicieni, de a prezenta unele clasificări ale statusului vitaminei D, existente în lume.

Endocrine Society (2022) [99].

- Carență severă: <10 ng/mL (<25 nmol/L)
- Carență moderată: 10-20 ng/mL (25-50 nmol/L)
- Insuficiență: 20-30 ng/mL (50-75 nmol/L)
- Nivel optim: 30-50 ng/mL (75-125 nmol/L)
- Toxicitate: >100 ng/mL (>250 nmol/L)

Institute of Medicine (IOM) (2021) [100].

- Deficiență: <20 ng/mL (<50 nmol/L)
- Nivel optim: 20-50 ng/mL (50-125 nmol/L)
- Toxicitate: >50 ng/mL (>125 nmol/L)

American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) (2021) and European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) (2021). Recomandă

niveluri serice de 25(OH)D între 30-50 ng/mL (75-125 nmol/L) pentru optimizarea sănătății osoase și generale [101].

- Deficiență: <20 ng/mL (<50 nmol/L)
- Nivel optim: >20 ng/mL (>50 nmol/L)

Recomandă suplimentarea pentru a menține niveluri de 25(OH)D peste 30 ng/mL (75 nmol/L) la populațiile cu risc.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) (2022), nu specifică valori exacte pentru deficiență și nivel optim, dar subliniază importanța prevenirii carenței severe prin aport adecvat și expunere la soare. Recomandările privind nivelurile de vitamina D pot varia din cauza mai multor factori, inclusiv diferențe geografice, latitudine, expunere la soare, pigmentarea pielii și obiceiuri alimentare. De asemenea, variațiile în metodele de măsurare și interpretare a datelor contribuie la aceste diferențe. Suplimentarea cu vitamina D este adesea necesară pentru persoanele cu risc crescut de deficiență, inclusiv vârstnicii, persoanele cu pielea închisă la culoare și cei cu expunere limitată la soare [102]. Determinarea și menținerea nivelurilor adecvate de vitamina D sunt esențiale pentru sănătatea generală. Diverse autorități și societăți științifice oferă ghiduri detaliate pentru identificarea carenței severe, a statusului optim și a nivelurilor toxice de vitamina D. Aceste ghiduri sunt fundamentale pentru prevenirea și tratamentul deficiențelor și a efectelor adverse ale vitaminei D, contribuind astfel la optimizarea sănătății publice și individuale. Mai jos am selectat o serie de recomandări ale unor societăți medicale de renume privind aprecierea statusului vitaminei D pentru carență, status normal și nivel toxic sau patologic. Carența severă de vitamina D este definită prin niveluri serice de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] sub 10-12 ng/mL (25-30 nmol/L). Nivelurile foarte scăzute de vitamina D afectează negativ mineralizarea oaselor și sunt asociate cu diverse afecțiuni musculo-scheletale și metabolice. Prevalența carenței severe de vitamina D variază în funcție de regiune, populație și stil de viață.

Principalii factori de risc includ:

- Expunerea insuficientă la soare: Latitudinea, sezonul, utilizarea protecției solare și timpul petrecut în interior afectează sinteza cutanată a vitaminei D.
- Dieta: Dietele sărace în vitamina D, care exclud alimentele fortificate și sursele naturale de vitamina D (ex. peștele gras), contribuie semnificativ la carență.

- Condițiile medicale: Bolile hepatice și renale, tulburările de absorbție intestinală și obezitatea pot influența negativ metabolismul vitaminei D.
- Vârsta și pigmentarea pielii: Vârstnicii și persoanele cu pielea închisă la culoare au o capacitate redusă de a sintetiza vitamina D în piele [103].

Carența severă de vitamina D la copii duce la rahitism, o afecțiune caracterizată prin mineralizarea insuficientă a oaselor în creștere. Simptomele includ deformări osoase, întârzieri în dezvoltarea fizică și dureri osoase. În cazuri grave, rahitismul poate provoca fracturi și probleme de creștere [104]. La adulți, carența severă de vitamina D poate cauza osteomalacie, caracterizată prin slăbiciune musculară, dureri osoase și o susceptibilitate crescută la fracturi. Osteomalacia rezultă din mineralizarea defectuoasă a matricei osoase, determinând oasele să devină moi și fragile [104]. Diagnosticul carenței severe de vitamina D se bazează pe măsurarea nivelurilor serice de 25(OH)D. Ghidurile clinice recomandă suplimentarea cu doze mari de vitamina D pentru a corecta deficiența. Protocolurile variază, dar tratamentul tipic implică administrarea inițială de doze mari de vitamina D, urmată de doze de întreținere pentru a preveni recurența deficienței [105].

Prevenirea carenței severe de vitamina D implică:

- Promovarea expunerii moderate la soare: Utilizarea responsabilă a protecției solare și petrecerea timpului în aer liber.
- Fortificarea alimentelor și suplimentarea dietei: Alimentele fortificate și suplimentele sunt esențiale pentru asigurarea unui aport adecvat de vitamina D.
- Educația și conștientizarea publicului: Campanii de informare privind importanța vitaminei D și factorii de risc pentru carență [106].

6. Mecanismele toxicității vitaminei D

Toxicitatea vitaminei D apare de obicei din cauza aportului excesiv de suplimente de vitamina D și este rară din cauza expunerii la soare sau a aportului alimentar. Excesul de vitamina D duce la niveluri serice foarte ridicate de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], ceea ce poate provoca hipercalcemie prin creșterea absorbției intestinale a calciului și resorbției osoase [107].

Simptomele toxicității vitaminei D includ:

- Greață și vome
- Slăbiciune musculară
- Durere osoasă
- Confuzie și oboseală

- Polidipsie și poliurie
- Hipercalcemie severă poate duce la calcificarea țesuturilor moi, inclusiv rinichii, inima și plămânii, ceea ce poate fi fatal [108].

Diagnostic și Management

Diagnosticarea toxicității vitaminei D se face prin măsurarea nivelurilor serice ale 25(OH)D și calciului. Nivelurile serice de 25(OH)D peste 150 ng/mL (375 nmol/L) sunt asociate cu toxicitate. Tratamentul implică întreruperea suplimentelor de vitamina D și administrarea de fluide intravenoase și medicamente pentru a reduce nivelurile de calciu.

Recomandări privind Nivelurile Sigure de Vitamina D

Endocrine Society (2022). Nivelurile serice de 25(OH)D peste 100 ng/mL (>250 nmol/L) sunt considerate toxice și necesită monitorizare atentă [99].

Institute of Medicine (IOM) (2021). Nivelurile serice de 25(OH)D peste 50 ng/mL (>125 nmol/L) pot fi toxice și sunt asociate cu riscul de hipercalcemie [109].

European Food Safety Authority (EFSA) (2021). Stabilește că nivelurile de 25(OH)D peste 100 ng/mL sunt toxice și subliniază riscul de hipercalcemie și alte efecte adverse [110].

National Institutes of Health (NIH) (2022). Recunoaște că nivelurile serice de 25(OH)D peste 100 ng/mL sunt asociate cu toxicitatea vitaminei D, inclusiv hipercalcemie și alte complicații sistemice [111]. Toxicitatea vitaminei D este rară, dar poate avea consecințe grave dacă nivelurile serice de 25(OH)D depășesc 100 ng/mL. Diagnosticul și managementul precoce sunt esențiale pentru prevenirea complicațiilor. Recomandările privind nivelurile sigure de vitamina D variază, dar este general acceptat că nivelurile serice de 25(OH)D peste 100 ng/mL sunt potențial toxice și necesită intervenție medicală.

Necesitatea cunoașterii statusului Vitaminei D

Cunoașterea statusului vitaminei D este esențială pentru practicienii din domeniul medical, datorită rolului crucial al acestei vitamine în menținerea sănătății generale și prevenirea bolilor. Monitorizarea nivelurilor serice de vitamina D permite diagnosticarea precoce a deficiențelor, prevenirea complicațiilor asociate și ajustarea terapiei pentru a asigura rezultate optime pentru pacienți.

Importanța pentru Sănătatea Osoasă

Vitamina D este fundamentală pentru homeostazia calciului și fosforului, esențiale pentru sănătatea osoasă. Deficiența de vitamina D poate duce la

rahitism la copii și osteomalacie sau osteoporoză la adulți. Medicii trebuie să monitorizeze nivelurile de vitamina D pentru a preveni și trata aceste condiții.

Rolul în sistemul Imunitar

Vitamina D joacă un rol semnificativ în funcționarea sistemului imunitar. Nivelurile adecvate de vitamina D pot reduce riscul de infecții respiratorii și alte afecțiuni imunitare. Cunoașterea statusului vitaminei D permite medicilor să recomande suplimentarea adecvată, îmbunătățind astfel răspunsul imunitar al pacienților.

Prevenirea Bolilor Cronice

Studiile au arătat că nivelurile adecvate de vitamina D sunt asociate cu un risc redus de boli cronice, cum ar fi bolile cardiovasculare, diabetul și anumite tipuri de cancer. Monitorizarea și menținerea nivelurilor optime de vitamina D sunt esențiale pentru prevenirea acestor boli și promovarea sănătății pe termen lung.

Gestionarea Toxicității

Deși toxicitatea vitaminei D este rară, supradozarea poate duce la hipercalcemie și complicații severe. Monitorizarea atentă a nivelurilor serice de vitamina D permite medicilor să evite supradozarea și să gestioneze prompt orice semn de toxicitate.

Cunoașterea și monitorizarea statusului vitaminei D sunt esențiale pentru practicienii din domeniul medical pentru a asigura prevenția eficientă și tratamentul adecvat al deficiențelor și complicațiilor asociate. Asigurarea unui status optim al vitaminei D contribuie semnificativ la sănătatea generală și prevenirea bolilor cronice.

La capitolul discuții, reiterăm că savanții din întreaga lume, prin cecetările lor extrem de valoroase, au stabilit că atât căile de transformare la nivel de dermă, ficat și rinichi cât și căile de acțiune ale calcitriolului, asupra organelor țintă via receptorul pentru vitamina D (VDR) au suferit schimbări calitative noi. Un studiu non-randomizat a arătat că 4.000 UI/zi de vitamina D a dus la regresia tumorilor de prostată la 64% dintre pacienții aflați sub supraveghere activă. Această cercetare a întâmpinat rezistență la publicare în jurnalele de top. Dozele terapeutice pentru cancer ar trebui să fie mult mai mari (ex. 20.000 UI/zi sau mai mult). Studiul Sunshine (Harvard) a arătat că administrarea de 8.000-10.000 UI/zi de vitamina D înainte de chimioterapie a prelungit viața pacienților cu cancer de colon cu două luni. Pentru afecțiuni inflamatorii cronice, autoimune sau cancer, nivelurile pot fi necesare a fi peste 100 ng/ml, chiar și 500-600 ng/ml în anumite protocoale (ex. protocolul

Cambră pentru SM). Aceste doze sunt considerate „farmacologice” și pot acționa ca imunosupresori, alterând celulele T pentru a preveni atacurile autoimune. Există opinia că sistemul scheletic poate fi menținut cu niveluri relativ scăzute (25-30 ng/ml sau chiar mai puțin) iar sistemul celular necesită niveluri mult mai ridicate pentru a funcționa normal. Prin urmare, nivelurile pentru aceste două sisteme sunt diferite. “Poți menține un model scheletic cu o cantitate relativ scăzută de vitamina D, unde celălalt sistem necesită niveluri mult mai ridicate pentru a funcționa normal.” Studiile observaționale care examinează nivelurile de vitamina D și rezultatele în grupuri mari de oameni pe baza stilului de viață, arată în mod uniform „efecte cu adevărat mari” ale vitaminei D. Totuși, aceste date sunt adesea ignorate. Unele studii, cum ar fi, de exemplu cele efectuate în Iran pe populații cu deficiențe severe au arătat efecte semnificative ale suplimentării cu vitamina D (de exemplu, reducerea complicațiilor la naștere). Studiile randomizate controlate (RCT-uri) sunt neadecvate pentru nutrienți: Spre deosebire de medicamente, organismul are deja un nivel bazal de nutrienți. Este imposibil să se realizeze un RCT „adevărat” în SUA, deoarece populația are niveluri variate de vitamina D. „Este imposibil în această țară să se facă un studiu randomizat adevărat, deoarece populația cu care ai de-a face are unii oameni care au foarte puțin iar alții au concentrații suficiente de calcidiol”. Se reiterează că studiile care nu iau în considerare nivelul bazal al participanților sunt compromise. Profesorul Hollis evidențiază probleme semnificative în modul în care sunt proiectate și interpretate studiile clinice privind vitamina D. Am menționat chiar de la început că vitamina D₂ și D₃, sunt formele pe care le luăm prin suplimente sau pe care o producem prin expunerea la soare. Problema este că această formă dispăre din sânge foarte repede (în aproximativ o zi) și trebuie să fie reînnoită în fiecare zi pentru a avea funcția deplină a vitaminei prezente.” Acest lucru explică de ce administrarea zilnică (sau cel puțin săptămânală) este mult mai eficientă decât dozele mari (stoss) administrate sporadic. Studiile care dau doze mari o dată pe săptămână sau pe an sunt ineficiente. Forma activă: 1,25-dihidroxi vitamina D (1,25(OH)₂D), este forma cea mai potentă, care acționează ca un hormon și controlează funcțiile genice în diferite țesuturi. Este produsă din 25(OH)D în rinichi (pentru funcția endocrină) și, crucial, în orice celulă din corp (pentru funcția paracrină/intercrină). Forma activă produsă în celule funcționează local pentru a îndeplini roluri precum oprirea progresiei cancerului sau optimizarea funcției celulelor imune.

Concluzii

Prin cercetările extrem de valoroase, oamenii de știință din întreaga lume au stabilit că atât căile de transformare la nivel de piele, ficat și rinichi, cât și căile de acțiune ale calcitriolului (1,25(OH)2D3), asupra organelor țintă, au suferit modificări calitative noi.

Vitamina D își manifestă acțiunile pleiotropice, așa cum a reiterat profesorul Hollis, prin două sisteme distincte (sistemul endocrin clasic și sistemul paracrin și intercrin, adică celular).

Funcția endocrină a fost cea descoperită inițial, asociată cu integritatea scheletică și menținerea strictă a homeostaziei fosfo-calcice în sânge, implicând vitamina D, hormonul paratiroidian și rinichii. Această funcție este responsabilă pentru ceea ce majoritatea oamenilor și practicienilor asociază cu vitamina D.

Sistemul paracrin și intercrin a fost descoperit odată cu progresele în biologia moleculară și implică celule din întregul corp (imunitare, canceroase, placentare etc.) care au capacitatea de a răspunde la vitamina D, fiind cunoscut faptul că vitamina D are capacitatea de a controla aproximativ 10% (2.000) din cele 20.000 de gene umane, influențând o multitudine de funcții celulare. Acest sistem depinde de cantitatea de vitamina D care poate pătrunde în aceste celule și poate fi activată.

Descrierea detaliată a căilor genomice, non-genomice și alternative, sperăm să ofere practicienilor o mai bună înțelegere a acestui mecanism fiziopatogenetic vast și foarte complex, care este permanent modificat, în dependență de descoperirile care au loc la nivel global.

Competing interests

None declared.

Authors' contributions

AV, CV, IR, TF, and JFDS designed the study and wrote the manuscript; AV, TF, TR, CV, AR, IR collected the data; AV, IR, AVJFDS revised the manuscript critically; CV, AV, IR, JFDS collected and carried out the analysis of the literary sources; AV,CV,TR, IR and AR collected and conducted the analyses of the literary sources; AV,CV, IR,AR collected and effected the analysis of the literary sources. All the authors revised and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgements and funding

No external funding

Authors' ORCID ID

Alexandru Voloc – <https://orcid.org/0000-0001-8882-3164>

Tatiana Raba – <https://orcid.org/0000-0002-3970-6495>

Chiril Voloc – <https://orcid.org/0000-0002-3428-9880>

Aliona Rotari – <https://orcid.org/0000-0002-3214-846X>

Joel Fleury Djoba Siawaya – <https://orcid.org/0000-0002-0369-0153>

Irina Rusu – <https://orcid.org/0000-0002-2759-3171>

Bibliografie

1. Voloc A. Modificările clinico – biologice și genetice în statutul vitaminei d în perioadele pre – și postnatală a copilului. Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale, 2016, 46p.
2. Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2021). Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological Reviews*, 101(2), 555-615. doi:10.1152/physrev.00030.2020
3. Carlberg, C. (2022). Vitamin D signaling in the context of innate immunity: Focus on human monocytes. *Frontiers in Immunology*, 13, 790172. doi:10.3389/fimmu.2022.790172 [Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2021). Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological Reviews*, 101(2), 555-615. doi:10.1152/physrev.00030.2020
4. Roizen, J.D., Li, D., O'Leary, L.A., Javaid, M.K., Shaw, N.J., Ebeling, P.R., Nguyen, H.K., Kaufmann, M., Broe, K.E., Holick, M.F., & Carpenter, T.O. (2022). CYP2R1 mutations that impair the 25-hydroxylation of vitamin D cause an atypical form of vitamin D deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(2), 394-405. doi:10.1210/clinem/dgab736
5. Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., Gordon, C.M., Hanley, D.A., Heaney, R.P., Murad, M.H., & Weaver, C.M. (2022). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(7), 1911-1930. doi:10.1210/je.2011-0385
6. Cashman, K.D., Dowling, K.G., Škrabáková, Z., González-Gross, M., Valtueña, J., De Henuw, S., Moreno, L.A., Damsgaard, C.T., Michaelsen, K.F., Mølgaard, C., & Lamberg-Allardt, C. (2021). Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 103(4), 1033-1044. doi:10.3945/ajcn.115.120873
7. Saito, H., Maeda, A., & Wakino, S. (2021). The role of vitamin D in maintaining vascular function. *Hypertension Research*, 44(8), 1024-1033. doi:10.1038/s41440-021-00625-3
8. Shroff, R., Wan, M., Nagler, E.V., Bakkaloglu, S., Fischer, D.C., Bishop, N., & Jüppner, H. (2021). Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy

- in children with chronic kidney disease stages 2-5 and on dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 36(1), 129-146. doi:10.1093/ndt/gfaa099
9. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer // *Experimental & Molecular Medicine*. – 2018. – Vol. 50, № 4 (20). – Pp. 1-14. doi: 10.1038/s12276-018-0038-9.
 10. Vitamin D and health report. The Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) recommendations on vitamin D. Public Health England. – 2016. – P. 289
 11. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications // *Chemistry & Biology*. – 2014. Vol. 21, № 3. – Pp.319-29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016
 12. St-Arnaud R. et al. Deficient mineralization of intramembranous bone in vitamin D-24-hydroxylase ablated mice is due to elevated 1, 25-dihydroxyvitamin D and not to the absence of 24, 25-dihydroxyvitamin D // *Endocrinology*. – 2000. – Vol.141, № 7. – Pp. 2658-66. doi: 10.1210/endo.141.7.7579
 13. Gil Á., Plaza-Diaz J., Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2018. – Vol.72, № 2. – Pp. 87-95. doi: 10.1159/000486536
 14. Elkama A., Karahalil B. Role of gene polymorphisms in vitamin D metabolism and in multiple sclerosis // *Arhiv zahigijenuradaitoksikologiju*. – 2018. – Vol. 69, № 1. Pp. 25-31. doi: 10.2478/aiht-2018-69-3065
 15. Tizaoui K. et al. Association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of case-control studies// *Cellular & Molecular Immunology*. -2015. – Vol.12. – Pp.243 52. doi: 10.1038/cmi.2014.47
 16. Uitterlinden AG et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms // *Gene*. – 2004.– Vol.338, № 2. – Pp. 143-56. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014
 17. Marozik PM. et al. Association of vitamin D receptor gene variation with osteoporosis risk in Belarusian and Lithuanian postmenopausal women // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2018. – Vol.5, № 9. –P. 305. doi: 10.3389/fendo.2018.00305
 18. . Smolders J. et al. Fok-I vitamin D receptor gene polymorphism (rs10735810) and vitamin D metabolism in multiple sclerosis // *Journal of Neuroimmunology*. – 2009. – Vol.207. – Pp. 117-21. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.12.011
 19. Agnello L. et al. Vitamin D receptor polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D in a group of Sicilian multiple sclerosis patients // *Neurological Sciences*. – 2016. – Vol. 37. Pp. 2617. doi: 10.1007/s10072-015-2401-0
 20. Mamutse G. et al. Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with reduced disability in multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis Journal*. -2008. Vol.14. – Pp. 1280-3. doi: 10.1177/1352458508094643
 21. Sioka C. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in multiple sclerosis patients in northwest Greece// *Journal of Negative Results in BioMedicine*. – 2011. – Vol. 10. – P. 3. doi: 10.1186/1477-5751-10-3

22. Čierny D. et al. ApaI, BsmI and TaqI VDR gene polymorphisms in association with multiple sclerosis in Slovaks// Neurological Research. – 2016. – Vol.38. – Pp. 678-84. doi: 10.1080/01616412.2016.1200287
23. Huang J, Xie ZF. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and multiple sclerosis risk: A meta analysis of case control studies// Journal of the Neurological Sciences. – 2012. Vol. 313. – Pp. 79-85. doi: 10.1016/j.jns.2011.09.024
24. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. Science 1988 240: 889-95.
25. Weatherman RV, Fletterick RJ, Scanlan TS. Nuclear-receptor ligand and ligand-binding domains. Annu Rev Biochem. 1999 68: 559-81.
26. Brumbaugh PF, Haussler MR. Specific binding of 1{alpha}, 25 dihydroxycholecalciferol to nuclear components of chick intestine. J Biol Chem. 1975 250: 1588- 1594.
27. Fraser DR, Kodicek E. Unique biosynthesis by kidney of a biological active vitamin D metabolite. Nature. 1970 228: 764-766.
28. Holick MF, Schnoes HK, Deluca HF, Suda T, Cousins RJ. Isolation and identification of 1,25 dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D active in intestine. Biochemistry 10: 2799-2804
29. Lawson DE, Fraser DR, Kodicek E, Morris HR, Williams DH. Identification of 1,25dihydroxycholecalciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism. Nature. 1971 230: 228-230
30. Norman AW, Mytle JF, Midgett RJ, Nowicki HG, Williams V, Popjak G. 1,25-Dihydroxycholecalciferol: identification of the proposed active form of vitamin D3 in the intestine. Science. 1971 173: 51-54.
31. McDonnell DP, Mangelsdorf DJ, Pike JW, Haussler MR, O'Malley BW. Molecular cloning of complementary DNA encoding the avian receptor for vitamin D. Science. 1987 235: 1214-7.
32. Baker AR, McDonnell DP, Hughes M, et al. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. Proc Natl Acad Sci U S A. 1988 85 3294-8.
33. Burmester JK, Wiese RJ, Maeda N, Deluca HF. Structure and regulation of the rat 1,25 dihydroxyvitamin D3 receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 1988 85: 9499-502.
34. Kamei Y, Kawada T, Fukuwatari T, Ono T, Kato S, Sugimoto E. Cloning and sequencing of the gene encoding the mouse vitamin D receptor. Gene. 1995 152: 281-2.
35. Lu Z, Hanson K, Deluca HF. Cloning and origin of two forms of chicken vitamin D receptor. Arch Biochem Biophys. 1997 339: 99-106.
36. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, et al. the nuclear vitamin D receptor: Biological and molecular regulatory properties revealed. J Bone Miner Res. 1998 13: 325-349.
37. Stumpf WE, Sar M, Clark SA, Deluca HF. Brain target sites for 1,25-dihydroxyvitamin D3. Science. 1982 215: 1403-1405.
38. Rochel N, Wurtz JM, Mitschler A, Klaholz B, Moras D. The crystal structure of the nuclear receptor for vitamin D bound to its natural ligand. Mol Cell. 2000 5: 173-9;

39. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1{alpha}-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005 29: 21-30.
40. Whitfiel GK, Dang HT, Schluter SF, et al. Cloning of a functional of a vitamin D receptor from lamprey (*Petromyzon marinus*), an ancient vertebrate lacking a calcifiel skeleton and te Encrinology. 2003 144: 2704-2716.
41. Hittelman AB, Burakov D, Iniguez-Lluhi JA, Freedman LP, Garabedian MJ. Difference regulation of glucorticoid receptor transcription activation via AF-1 associated proteins. *EM J.* 1999 18: 5380-8
42. Jurutka PW, Remus LS, Whitfield GK, et al. the polymorphic N terminus in human vitamin receptor isoforms influenvs transcriptional activity by modulating interacfion with transcription factor IIB. *Mol Endocrinol.* 2000 14: 401-20
43. Shaffer PL, Gewirth DT. Structural basis of VDR-DNA interaction on direct repeat response element. *EMBO J.* 2002 21: 2242-52.
44. Luo Z, Rouvinen J, Mäenpää PH. A peptide C-terminal to the second Zn finger of hurt vitamin D receptor is able to specify nuclear localization. *Eur J Biochem.* 1994 223: 381-7.
45. Malloy PJ, Pike JW, Feldman D. The vitamin D receptor and the sundrom of hereditary 1 dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Endocr Rev.* 1999 20: 156-88.
46. Nishikawa J, kitaura M, Imagawa M, Nishihara T. Vitamin D receptor contains multi dimerization interfaces that are functionally different. *Nucleic Acids Res.* 1995 23: 606-11.
47. Yao TP, Ku G, Zhou N, Scully R, Livingston DM. The nuclear hormone receptor coactivity SRC-1 is a specific target of p300. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996 93: 10626-31.
48. Garabédian M, Nguyen M. Résistances à la vitamine D par défaut de fonction de son récepteur. *Métabolismes, Hormones, Diabète et Nutrition.* 2006 ; X ; 131-7.
49. Costa EM, Feldman D. Homologous up-regulation of the 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ receptor in *Biochem Biophys Res Commun.* 1986 137: 742-7.
50. Brown AJ, Zhong M, Finch J, Ritter C, Slatopolsky E. The roles of calcium and 1dihydroxyvitamin D₃ in the regulation of D receptor expression by rat parathyroid glam *Endocrinology.* 1995 136: 1419-25.
51. Mahonen A, Mäenpää PH. Steroid hormone modulation of vitamin D receptor levels in hur MG-63 osteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994 205: 1179-86.
52. Lee S, Szlachetka M, Christakos S. Effect of glucocorticoids and 1,25-dihyvitamin D₃ the developmental expression of the rat intestinal vitamin D receptor gene. *Endocrinology .* 1991 129: 396-401.
53. Crofts LA, Hancock MS, Morrison NA, Elsaman JA. Multiple promoters direct the tissue-spect expression of novel N-terminal variant human vitamin d receptor gene transcripts. *Proc Natl A Sci U S A.* 1998 95: 10529-34.
54. Miyamoto K, Kesterson RA, Yamamoto H, et al. Structural organization of the human vitamin receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol Endocrinol.* 1997 11: 1165-79.

55. Jehan F, Deluca HF. Cloning and characterization of the mouse vitamin D receptor promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 94 : 10138-43.
56. Lu Z, Jehan F, Zierold C, Deluca HF. Isolation and characterization of the chicken vitamin D receptor gene and its promoter. *J Cell Biochem*. 2000 77: 92-102.
57. Jehan F, Deluca HF. The mouse vitamin D receptor is mainly expressed through an Sp1-driven promoter in vivo. *Arch Biochem Biophys*. 2000 377: 273-83.
58. Nejentsev S, Godfrey L, Snook H, et al. Comparative high -resolution analysis of linkage disequilibrium and tag single nucleotide polymorphisms between populations in the vitamin D receptor gene. *Hum Mol Genet*. 2005 13:1633-9.
59. Audi L, Marti G, Esteban C, et al. VDR gene polymorphism at exon 2 start codon (FOKI) may have influenced type 1 diabetes mellitus susceptibility in two Spanish populations. *Diabet Med* 2004 21:393-394.
60. Capoluongo E, Pitocco D, Concolino P, et al. Slight association between type 1 diabetes and "F" VDR FokI genotype in patients from the Italian Lazio region. Lack of association with diabetes complications. *Clin Biochem* 2006 39: 888-892.
61. Eerligh P, Koeleman BP, Dudbridge F, et al. Functional genetic polymorphism in cytokines and metabolic genes as additional genetic markers for susceptibility to develop type 1 diabetes. *Genes Immun* 2004 5: 36-40.
62. Fassbender WJ, Goertz B, Weismüller K, et al. VDR gene polymorphism are overrepresented in German patients with type 1 diabetes to healthy controls without effects on biochemical parameters of bone metabolism. *Horm Metab Res* 2002 34: 330-337.
63. Guja C, Marshall S, Welsh K, et al. The study of CTLA-4 and vitamin D receptor polymorphism in the Romanian type 1 diabetes population. *J Cell Mol Med* 2002 6: 75-81.
64. Györfy B, Vasarhelyi B, Krikovszky D, et al. Gender-specific association of vitamin D receptor polymorphism combinations with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2002 147: 803-808.
65. Koeleman BP, Valdigem G, Eerligh P, Giphart MJ, Roep BO. Seasonality of birth in patients with type 1 diabetes. *Lancet*. 2002 359: 1246-1247.
66. Pani MA, Knapp M, Donner H, et al. Vitamin D receptor allele combinations influence genetic susceptibility to type 1 diabetes in Germans. *Diabetes*. 2000 49: 504-507.
67. Turpeinen H, Hermann R, Vaara S, et al. Vitamin D receptor polymorphism: no association with type 1 diabetes in the Finnish population. *Eur J Endocrinol*. 2003 149:591-596.
68. Zemunik T, Skrabic V, Boraska V, et al. FokI polymorphism, vitamin D receptor, and interleukin-1 receptor haplotypes are associated with type 1 diabetes in the Dalmatian population. *J Mol Diagn*. 2005 7: 600-604.
69. Fang Y, van Meurs JB, d'Alesio A et al. Promoter and 3'-untranslated-region haplotypes in the vitamin D receptor gene predispose to osteoporotic fracture: the Rotterdam study. *Am J Hum Genet*. 2005 77:807-23.

70. Mutoh H, Saltoh K, Kita H et al.. Cdx2 specifies the differentiation of morphological as well as functional absorptive enterocytes of the small intestine. *Int J Dev Biol.* 2005 49:867-71.
71. Uesaka T, Kageyama N, Watanabe H. Identifying target genes regulated downstream of cdx2 by microarray analysis. *J Mol Biol.* 2004 337:647-60.
72. d'Alésio A, Garabedian M, Sabatier JP, et al. Two single-nucleotide polymorphisms in the human vitamin D receptor promoter change protein–DNA complex formation and are associated with height and vitamin D status in adolescent girls. *Hum Mol Genet.* 2005 14:3539-48.
73. Arai H, Miyamoto KI, Yoshida M et al. Cdx2 binding element in the human vitamin D receptor gene. *J Bone Miner Res.* 2001 16:1256 -64.
74. Fang Y, van Meurs JP, Bergink Ap, et al. Cdx-2 polymorphism in the promoter region of the human vitamin D receptor gene determines susceptibility to fracture in the elderly. *J Bone Miner Res.* 2003 18:1632-41.
75. Gentil P, lima RM, Lins TC, Abreu BS, Pereira RW, Oliveira RJ. Physical activity, Cdx-2 genotype, and BMD. *Int J Sport Med.* 2007 28: 1065-9.
76. Morita A, IKi M, Dohi Y, et al. Effects of the Cdx-2 polymorphism of the vitamin D receptor gene and lifestyle factors on bone mineral density in a representative sample of Japanese women : the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Study. *Calcif Tissue Int.* 2005 77: 339-47
77. The International HapMap Consortium 2003. The International HapMap project. *Nature.* 2003 426: 789-796
78. Maalej A. et al. Association study of VDR gene with rheumatoid arthritis in the French population// *Genes & Immunity.* – 2005. Vol. 6, № 8. – Pp.707-11. doi: 10.1038/sj.gene.6364260
79. Gómez-Vaquero C. et al. Influence of the BsmI polymorphism of the vitamin D receptor gene on rheumatoid arthritis clinical activity// *Journal of Rheumatology.* – 2007. – Vol. 34, № 9. – Pp.1823-6
80. Zilahi E. et al. Lack of association of vitamin D receptor gene polymorphisms/haplotypes in Sjögren's syndrome // *Clinical Rheumatology.* – 2015. – Vol.34, № 2. – Pp.247-53. doi: 10.1007/s10067-014-2639-6
81. Kamal A. et al. Association of VDR Apal and TaqI Gene Polymorphisms with the Risk of Scleroderma and Behçet's Disease // *Immunological Investigations.* – 2016. – Vol. 45, № 6. – Pp. 531-42. doi: 10.1080/08820139.2016.1180302
82. Cusato J. et al. Vitamin D pathway gene polymorphisms as predictors of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia // *Pharmacogenetics and Genomics.* – 2016. – Vol.26, № 6. – Pp. 307-10. doi: 10.1097/ FPC.0000000000000223
83. Cottone S. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and plasma renin activity in essential hypertensive individuals// *Jornal of Human Hypertension.* – 2015. – Vol.29, № 8. – Pp. 483-7. doi: 10.1038/jhh.2014.113. Epub 2014 Dec 11. DOI: 10.1038/jhh.2014.113
84. Swapna N. et al. Risk conferred by FokI polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene for essential hypertension // *Indian Journal of Human Genetics.* – 2011. – Vol.17, № 3. – Pp. 201-6. doi: 10.4103/0971 6866.92104

85. Shih E.V., Milotova N.M. Rol' polimorfizma gena VDR, kodiruyushchego receptor vitamina D, v patogeneze arterial'noj gipertonii // *Biomedicina*. – 2009. – № 1. – S. 55-67
86. Wang Q. et al. Quantitative assessment of the associations between four polymorphisms (FokI, ApaI, BsmI, TaqI) of vitamin D receptor gene and risk of diabetes mellitus // *Molecular Biology Reports*. – 2012. Vol.39, № 10. – Pp. 9405-14. doi: 10.1007/s11033-012-1805-7
87. Baturin A.K. isoavt. Izuchenie svyazi geneticheskogo polimorfizma rs2228570 gena VDR c obespechennost'yu vitaminom D u zhitel'ey rossijskoj Arktiki // *Voprosy pitaniya*. Tom 86. – № 4. 2017. – S. 77-84
88. Voloc A., Frédéric Jehan F., Sârbu D. Modificările statusului clinico-fiziologic și genetic al patogenei carenței vitaminei D în perioadele pre-și postnatală de dezvoltare: management terapeutic/sub red.: Alexandru Voloc. – Cluj-Napoca: Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu”, 2018, 199p
89. Popa F.L. Etiopatogenia osteoporozei masculine. În: *Revista Medic ro*, 2006, nr 23, p. 36-39
90. Gupta V. Vitamin D: Extra-skeletal effects. In: *J Med Nutr Nutraceut*, 2012; nr 1, p. 17 – 26
91. Blomberg J. M., Nielsen J. E., Jørgensen A. et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. In: *Hum Reprod*, 2010, vol. 25, p. 1303-1311
92. Tao Q., Wang B., Zheng Y., et al. Vitamin D prevents the intestinal fibrosis via induction of vitamin D receptor and inhibition of transforming growth factor-beta1/Smad3 pathway. In: *Dig Dis Sci*. 2015, vol. 60(4), p. 868-875
93. Sanwalka N., Khadilkar A., Chiplonkar S., et al. Influence of Vitamin D Receptor Gene FokI Polymorphism on Bone Mass Accrual Post Calcium and Vitamin D Supplementation. In: *Indian J Pediatr*, 2015, vol. 82(11), p. 985-990
94. Nejentsev S, Godfrey L, Snook H, et al. Comparative high –resolution analysis of linkage disequilibrium and tag single nucleotide polymorphisms between populations in the vitamin D receptor gene. *Hum Mol Genet*. 2005 13:1633-9
95. Feng JQ, Schiavi S. Do osteocytes contribute to phosphate homeostasis ? *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2009, 18: 285-291
96. Nabeshima Y, Imura H. Klotho: a regulator that integrates calcium. homeostasis. *Am J Nephrol*, 2008, 28: 455-464
97. Zaidi M, Chambers TJ, Bevis PJR et al. Effects of peptides from the calcitonin genes on bone and bone cells. *Quart J Exper Physiol* 1988, 73: 471-485
98. Deftos LJ, First BP. Calcitonin as a drug. *Ann Int Med*, 1981, 95:192-197
99. Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., Gordon, C.M., Hanley, D.A., Heaney, R.P., Murad, M.H., & Weaver, C.M. (2022). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(7), 1911-1930. doi:10.1210/je.2011-0385
100. Camacho, P.M., Petak, S.M., Binkley, N., Diemer, K., Eldeiry, L.S., Farooki, A., Harris, S.T., Hurley, D.L., Kleerekoper, M., Lewiecki, E.M., Pessah-Pollack, R., &

- Tangpricha, V. (2021). American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrine Practice*, 22(4), 1-42. doi:10.4158/EP161435.GL
101. Kanis, J.A., Cooper, C., Rizzoli, R., & Reginster, J.Y. (2021). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*, 30(1), 3-44. doi:10.1007/s00198-018-4704-5
 102. Bouillon, R., Marcocci, C., Carmeliet, G., Bikle, D., White, J.H., Dawson-Hughes, B., Lips, P., Munns, C.F., Lazaretti-Castro, M., Giustina, A., & Bilezikian, J. (2022). Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions. *Endocrine Reviews*, 43(1), 1109-1151. doi:10.1210/er.2021-00126
 103. Bikle, D.D., Malmstroem, S., & Schwartz, J. (2022). Current controversies: Are free vitamin metabolite levels a more accurate assessment of vitamin D status than total levels? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 212, 105897. doi:10.1016/j.jsbmb.2021.105897
 104. Khadilkar, A.V., Khadilkar, V.V., & Chinnappa, J. (2022). Update in management of nutritional rickets: Current guidelines and controversies. *Pediatric Endocrinology Reviews*, 19(2), 162-170. doi:10.17458/per.vol19.2021.kk.update
 105. Shah, S.M., Ahmed, M.A., & Munir, N. (2022). Vitamin D deficiency and insufficiency among populations at high latitudes: a systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(7), 3901. doi:10.3390/ijerph19073901
 106. Wimalawansa, S.J. (2022). Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 213, 105951. doi:10.1016/j.jsbmb.2021.105951
 107. Jones, G., Kaufmann, M., & Swart, M. (2022). The photochemistry of vitamin D: From sunlight to activated vitamin D metabolites. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 21(2), 245-258. doi:10.1039/D1PP00250A
 108. Pilz, S., Zittermann, A., Trummer, C., Theiler-Schwetz, V., Lerchbaum, E., Keppel, M.H., Grubler, M.R., & Marz, W. (2022). Vitamin D testing and treatment: A narrative review of current evidence. *Endocrine Connections*, 11(3), e210082. doi:10.1530/EC-21-0082
 109. Ross, A.C., Taylor, C.L., Yaktine, A.L., & Del Valle, H.B. (2021). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Institute of Medicine. doi:10.17226/13050
 110. European Food Safety Authority (EFSA). (2021). Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA Journal*, 19(5), 6553. doi:10.2903/j.efsa.2021.6553.]
 111. National Institutes of Health (NIH). (2022). Vitamin D Fact Sheet for Health Professionals

ANOMALII ALE ARBORELUI BRONȘIC – O PROVOCARE ÎN PNEUMOLOGIA PEDIATRICĂ

Svetlana Șciuca ¹, Iana Coropceanu ¹, Jana Bernic ²,
Rodica Selevestru ¹, Eva Gudumac ²

¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului, Departamentul Pediatrie, Clinica
Pneumologie

² IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Catedra Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie pediatrică
„Natalia Gheorghiu”

Rezumat: Anomaliile congenitale ale arborelui bronșic reprezintă anomalii rare, care se dezvoltă în perioada embriogenezei. Gradul de severitate variază de la forme ușoare, descoperite întâmplător, până la malformații complexe ce necesită intervenție chirurgicală. Diagnosticarea și tratamentul la timp sunt esențiale pentru prevenirea complicațiilor și pentru îmbunătățirea prognosticului pacientului.

Malformațiile congenitale pulmonare constituie o rată importantă a anomaliilor depistate la naștere, reprezentând aproximativ 5–18% din totalul acestora. În ceea ce privește afectările congenitale ale tractului respirator, acestea au o incidență estimată la aproximativ un caz la 10.000 de nou-născuți, ceea ce le confirmă raritatea, dar și potențialul de a influența semnificativ funcția respiratorie a copilului.

Cuvinte cheie: malformații bronșice, bronh traheal, copii.

Abstract: Congenital anomalies of the bronchial tree are rare malformations that develop during embryogenesis. Their severity ranges from mild forms, often discovered incidentally, to complex defects requiring surgical intervention. Early diagnosis and timely management are essential to prevent complications and to improve the patient's overall prognosis.

Congenital pulmonary malformations account for a significant proportion of abnormalities detected at birth, representing approximately 5–18% of all congenital defects. With regard to congenital disorders of the respiratory tract, their estimated incidence is about one case per 10,000 live births, confirming their rarity but also their potential to significantly impact a child's respiratory function.

Keywords: *bronchial malformations, tracheal bronchus, children.*

Introducere: Malformațiile congenitale ale bronhiilor reprezintă anomalii rare, care se dezvoltă în perioada embriogenezei. Gradul de severitate variază de la forme ușoare, descoperite întâmplător, până la malformații complexe ce necesită intervenție chirurgicală. Diagnosticarea și tratamentul la timp sunt esențiale pentru prevenirea complicațiilor și pentru îmbunătățirea prognosticului pacientului [3, 9, 12]. Malformațiile congenitale pulmonare constituie o rată importantă a anomaliilor depistate la naștere, reprezentând aproximativ 5–18% din totalul acestora. În ceea ce privește afectările congenitale ale tractului respirator, acestea au o incidență estimată la aproximativ un caz la 10.000 de nou-născuți, ceea ce le confirmă raritatea, dar și potențialul de a influența semnificativ funcția respiratorie a copilului [1, 8].

În majoritatea cazurilor, pacienții nu prezintă simptome și este depistată accidental în timpul investigațiilor imagistice sau la bronhoscopie. Totuși, unii pacienți pot prezenta infecții pulmonare recurente, tuse persistentă, stridor, respirație șuierătoare, bronșiectazii sau episoade de atelectazie la nivelul lobului implicat [2, 11].

Stabilirea diagnosticului în malformațiile bronșice la copii necesită o evaluare complexă și multidisciplinară, care combină tehnicile imagistice moderne cu explorările funcționale respiratorii. Radiografia toracică rămâne investigația inițială, datorită accesibilității sale, însă nu oferă întotdeauna detalii suficiente. Pentru delimitarea exactă a anomaliilor arborelui bronșic, tomografia computerizată este metoda de referință, deoarece furnizează imagini detaliate și permite aprecierea corectă a structurii bronșice. Tomografia computerizată de înaltă rezoluție cresc acuratețea prin rezoluția spațială superioară. În situațiile în care se urmărește evaluarea structurilor adiacente fără expunere la radiații, imagistica prin rezonanță magnetică are un rol complementar. Totodată, bronhoscopia rămâne o investigație esențială, oferind vizualizare directă a căilor aeriene și posibilitatea evaluării dinamice a acestora. [4, 6, 7, 10, 11].

Managementul malformațiilor bronșice la copii necesită o abordare individualizată, adaptată tipului anatomic, severității și prezenței complicațiilor. Tratamentul începe, de obicei, cu măsuri conservatoare, în special la copiii cu infecții respiratorii recurente. Kinetoterapia respiratorie este esențială pentru mobilizarea secrețiilor și îmbunătățirea ventilației, iar

antibioterapia se administrează conform rezultatelor bacteriologice. Bronhodilatatoarele și corticosteroizii inhalatori pot ameliora inflamația și obstrucția căilor aeriene. În situațiile în care malformația produce disfuncție respiratorie importantă sau apar complicații, se indică tratamentul chirurgical. Indiferent de conduita terapeutică, monitorizarea pe termen lung într-un colectiv multidisciplinar este esențială pentru prevenirea recidivelor și ajustarea tratamentului în funcție de evoluția clinică [4, 5, 6, 10].

Scop: Evaluarea particularităților clinico-paraclinice aplicate copilului cu malformație bronșică - bronh traheal, realizată prin analiza detaliată a cazului clinic prezentat.

Materiale și metode: Analiza a inclus interpretarea datelor clinice, investigațiilor paraclinice și a evoluției pacientului, în baza documentației medicale ale copilului internat în IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Prezentare caz clinic

Pacient internat prin DAMSA, consultat de medicul pediatru.

Acuze: tusea semiproductivă, chinuitoare, inclusiv nocturnă, respirație nazala compromisă.

Istoricul bolii: Copilul bolnav de aproximativ 1 lună de zile. A urmat tratament ambulator cu Ceftriaxon - 5 zile, Ceftinex 7 - zile. Cu toate acestea persistă simptomele de mai sus.

Istoricul vieții: Copil de la V-a sarcină, III-a naștere (AOC: 2 sarcini stagnate la termen mic) la termen de 40 săptămâni. Nașterea naturală cu masa 3425 g, talia 51 cm. Sarcina pe fon de diabet gestațional la mamă - depistat la 28 săptămâni, insulinoterapie până la naștere. Alimentat natural până la 2,5 luni apoi formulă lactată.

Examenul obiectiv: t-36,7C, FR- 31 r/min, FCC -100 b/min, SpO2- 96-97%.

Starea generală a copilului este grav-medie. Poziția activă. Conștiința clară. Somn liniștit. Pofta de mâncare redusă. Copil afebril. Tegumentele pale, mucoasele curate. Turgor păstrat. Țesutul adipos subcutanat salb dezvoltat. Masa - 10 kg (1p, -2,42z), Talia - 82cm (<1p, -2,98z), IMC - 14.9 kg/m² (24p, -0,7z), IP-0.72, IN-0.91, IS-0.89. Dezvoltarea fizică a copilului - retard staturo-ponderal. Dezvoltarea neuro-psihică conform vârstei. Tonusul muscular normal, sistemul osteoarticular fără particularități. Respirația nazală dificilă din contul secrețiilor sero-mucoase. Ambele hemitorace participă simetric în actul de respirație. Percutor sunet clar pulmonar. Auscultativ în plămâni respirație aspră, atenuată bazal, expir

prelungit, raluri ronflante bilateral, preponderent pe stânga. Sistemul cardiovascular: limitele cordului nu sunt deplasate. Zgomotele cardiace sunt ritmice, sonore. Sistemul digestiv: mucoasele cavității bucale umede, istmul faringian fără depuneri. Abdomenul moale, indolor la palpare. Ficatul la rebordul costal drept. Splina nu se palpează. Scaun prezent zilnic, oformat. Sistemul reno-urinar: micții libere, indolore.

Investigații paraclinice.

Hemoleucograma: hemoglobina 115 g/l; eritrocite $3.60 \times 10^6/\text{uL}$, hematocrit 34.50%, leucocite $6.05 \times 10^9/\text{L}$, neutrofile 70.40%, eozinofile 0.50%, limfocite 26%, monocite 2.60%, trombocite $420 \times 10^9/\text{L}$, VSH 7 mm/h.

Analiza generală a urinei: transparentă, reacția acidă, proteine negativ, epiteliu plat 4-6, leucocite 3-4, mucozități ++. Determinarea corpurilor cetonice: ++++.

Examen corpologic: oformat, levuri +, bacterii ++.

Biochimismul seric: Alanin aminotransferaza 10.70 U/L; Aspartataminotransferaza 35,70 U/L; Clor 101.70 mmol/l; Creatinina în ser 40.00 $\mu\text{mol/l}$; Potasiu 5.06 mmol/l; Proteina totală 73,80 g/l; Sodiu 140.00 mmol/l; Ureea 5.80 mmol/l; PCR 5,3 $\mu\text{g/ml}$.

Investigarea bacteriologică a sputei: *Streptococcus* sensibil la toate antibioticele testate.

Teste imunologice: Ac Anti *Chlamydia pneumoniae* IgG: negativ; Ac Anti *Mycoplasma pneumoniae* IgG: pozitiv; Ac Anti *Chlamydia pneumoniae* IgM: negativ; Ac Anti *Mycoplasma pneumoniae* IgM: negativ; Imunoglobulina A 1.04 mg/ml; Imunoglobulina G 6.70 mg/ml; Imunoglobulina M 0.60 mg/ml.

EKG: Ritm sinusal regulat 127. AE-Verticala. Bloc parțial a ramurei drepte a Fas.His. Posibil predomină potențialul electric VD.

Ultrasonografia abdominală: Organele interne, rinichii corespund vârstei.

Tomografia computerizată a toracelui: Date imagistice CT sugestive pentru semne de bronșită. Prezența anomaliei congenitale pulmonare - bronhie segmentara B1 pe dreapta cu urgență de la trahee.

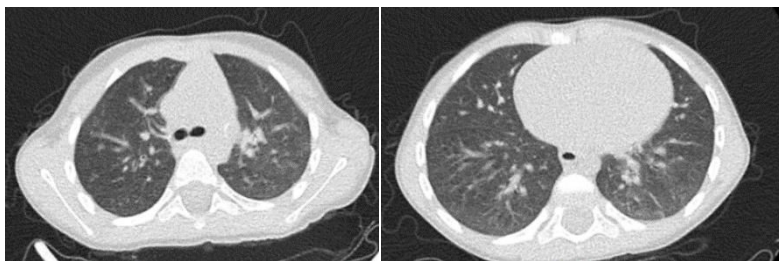


Figura 1. Tomografia computerizată a toracei

Diagnostic clinic:

J180 Bronhopneumonie bilaterală evoluție moderată.

Q324 Bronhie segmentară B1 pe dreapta cu emergență de la trahee

E440 Deficit staturo-ponderal gr I.

K904 Malabsorbție intestinală.

Concluzii:

1. Malformațiile bronșice, deși sunt anomalii congenitale rare, trebuie incluse în diagnosticul diferențial al copiilor cu infecții respiratorii recurente. Recunoașterea acestei entități are un rol esențial în prevenirea tratamentelor ineficiente și a progresiei patologiei.
2. Diagnosticul de certitudine se bazează pe integrarea datelor obținute prin imagistică de înaltă rezoluție (CT multislice). Stabilirea diagnosticului este crucial pentru stratificarea riscului și pentru alegerea unei strategii terapeutice individualizate.
3. Conduita terapeutică necesită o abordare multidisciplinară. În formele simptomatice, tratamentul chirurgical rămâne opțiunea principală, iar decizia intervențională trebuie ghidată de severitate și prezența complicațiilor asociate. Monitorizarea pe termen lung este obligatorie pentru evaluarea funcției pulmonare și prevenirea recurențelor.

Bibliografie:

1. Andrea Farolfi, Michele Ghezzi, Valeria Calcaterra, Giovanna Ricciettoni, Gloria Pelizzo, Sara Costanzo, Emma Longoni, Annalisa De Silvestri, Nicolò Garancini, Salvatore Zirpoli, Gianvincenzo Zuccotti. Congenital Lung Malformations: Clinical and Functional Respiratory Outcomes after Surgery in Children (Basel), 1;9(12):1881, 2022.
2. Al-Naimi A, Hamad S, Abushahin A. Tracheal Bronchus and Associated Anomaly Prevalence Among Children in Cureus, 13(5): e15192, 2021.

3. Giovanna Cancemi, Giulio Distefano, Gioele Vitaliti, Dario Milazzo, Giuseppe Terzo, Giuseppe Belfiore, Vincenzo Di Benedetto, Maria Grazia Scuderi, Maria Coronella, Andrea Giovanni Musumeci, Daniele Grippaldi, Letizia Antonella Mauro, Pietro Valerio Foti, Antonio Basile, Stefano Palmucci. Congenital Lung Malformations: A Pictorial Review of Imaging Findings and a Practical Guide for Diagnosis in Children (Basel), 25;11(6):638, 2024.
4. Hegde, Brittany N., Tsao, KuoJen, Hirose, Shinjiro. Management of Congenital Lung Malformations in Clinics in Perinatology, 49(4):907-926, 2022.
5. King, Alice, Olutoye, Oluyinka O., Lee, Timothy C., Keswani, Sundeep G. Surgical Management of Congenital Lung Malformations in Neoreviews, 1;24(2):e84-e96, 2023.
6. Kunisaki, Shaun M., Meyerhoff, Robert, Johns Hopkins, Jane. Narrative review of congenital lung lesions in Translational Pediatrics, 10(5), 2021.
7. Lamberti, Rossella, Canali, Giulia, Romero, Alice, Ghezzi, Michele, Zuccotti, Gian Vincenzo, D'Auria, Enza. Congenital pulmonary airways malformation: state of the art review in Pediatric Respiratory Journal, 1(3):120-126, 2023.
8. Patricio Varela, Michelle Torre, et al. Congenital tracheal malformations in Pediatric Surgery International, 34(7):701-713, 2023.
9. Șciuca S., Coropceanu I., Selevestru R., Danila A. Malformații ale arborelui bronșic asociate cu anomalii vasculare la copii. In: Culegerea de lucrări a conferinței naționale cu participare internațională 110 ani de la nașterea acad. Natalia Gheorghiu "Anomalii congenitale și afecțiuni chirurgicale la copil. Probleme. Perspective"; Chișinău: Academia de Științe a Moldovei; 2025. p. 41-48.
10. Șciuca S., Coropceanu I., Dănilă A., Gudumac E. Anomalii bronșice la copii – repere diagnostice imagistice. În: Culegerea de lucrări a Conferinței Internaționale „Pediatria fără Frontiere”. 2025, p. 191-198.
11. Șciuca S., Petrovici V., Selevestru R., Neamțu L., Adam, I., Balanțechi, L., Tomacinschi, C. Bronșiectaziile la copii. Chișinău: Tipografia Centrală, 2018, 360 p.
12. Vivian Dimas, Jeanne Dillenbeck, Shellie Josephs. Congenital pulmonary vascular anomalies in Cardiovascular Diagnosis & Therapy, 8(3):214-224, 2018.

TERAPIA CU ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-TNF-ALFA ÎN MALADIILE INFLAMATORII INTESTINALE LA COPII

Mihu Ion, Ivas Tatiana, Mihu Ionuț

*IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
IMSP Institutul mamei și copilului,
IMSP AMT Botanica*

Summary

Introduction: Inflammatory bowel diseases are chronic, relapsing inflammatory disorders increasingly diagnosed in children. The number of children diagnosed with inflammatory bowel disease is continuously increasing worldwide as well as in the Republic of Moldova. In pediatric patients with ulcerative colitis and moderate-to-severe Crohn's disease, the pharmacokinetic profile of golimumab has been shown to be comparable between children and adults, suggesting similar clinical benefits and safety. Anti-TNF-alpha monoclonal antibodies represent a major advance in pediatric inflammatory bowel disease (IBD).

Objective: To evaluate long-term efficacy and safety of golimumab in pediatric IBD.

Materials and Methods: The study enrolled 45 pediatric patients with inflammatory bowel disease, including ulcerative colitis and Crohn's disease, diagnosed in accordance with the ESPGHAN criteria. All patients were treated with golimumab and were prospectively monitored over a 98-week follow-up period to evaluate long-term efficacy and safety outcomes.

Results: We evaluated the efficacy and safety of Golimumab in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Group I (n=12), previously treated with corticosteroids or azathioprine, transitioned to Golimumab monotherapy. Group II (n=29) received Golimumab as primary therapy. Initial clinical improvement was observed at 6–12 weeks, with complete remission achieved at 48 weeks and maintained long-term with regular dosing. In Group III (n=4, Crohn's disease), monotherapy was insufficient; combination therapy (Golimumab + corticosteroids/azathioprine) was initiated at 12 weeks, and three patients achieved remission by 74 weeks. No major adverse events were reported. These results support Golimumab as an

effective and safe treatment, both as monotherapy and in combination, for pediatric patients with inflammatory bowel disease

Conclusion: Real-world evidence indicates that Golimumab is effective in pediatric patients, particularly those with severe disease (PUCAI >65), who may require adjunctive corticosteroid therapy. Clinical studies demonstrate that Golimumab can both induce and maintain clinical and endoscopic remission in children with moderate to severe disease refractory to conventional therapies, such as corticosteroids or azathioprine.

Key words: *inflammatory bowel disease, children, anti-TNF-alpha, golimumab*

Introducere

Bolile inflamatorii intestinale (BII) reprezintă un grup de afecțiuni cronice, recidivante, caracterizate prin inflamația persistentă a tractului digestiv, cu etiologie complexă și patogeneză multifactorială. Cele două entități majore colita ulcerosă (CU) și boala Crohn (BC), afectează în mod semnificativ populația pediatrică, cu o incidență în creștere globală.

În țările dezvoltate, cum ar fi Statele Unite și Marea Britanie, incidența anuală a BC la copii este estimată la 12–14 cazuri la 100 000 copii, în timp ce incidența CU variază între 10 și 15 cazuri la 100 000 copii.[6,11] De asemenea, prevalența cumulativă a BII în populația pediatrică americană este estimată la aproximativ 122 cazuri la 100 000 copii, cu BC afectând mai frecvent decât CU. În Europa de Est, inclusiv Republica Moldova și România, incidența pediatrică este estimată la 3-4/100 000 copii/an, cu tendință ascendentă. [9] Până la 25–30% dintre toate cazurile de boli inflamatorii intestinale sunt diagnosticate înainte de vârsta de 18 ani.[7]

Aceste date subliniază faptul că BII reprezintă o problemă emergentă de sănătate publică pediatrică, iar creșterea frecvenței diagnosticului necesită o înțelegere aprofundată a caracteristicilor clinice, evoluției și strategiilor terapeutice optime pentru această populație.

În ultimele două decenii, indicațiile pentru terapia anti-TNF în bolile inflamatorii intestinale pediatrice s-au modificat semnificativ. Conform ghidurilor internaționale, agenții anti-TNF sunt recomandați pentru inducerea și menținerea remisiunii la copiii cu BC activă, în special în cazurile rezistente la imunomodulatoare sau la steroizi („strategia step-up”).[8] Mai recent, ghidul ESPGHAN recomandă utilizarea terapiei anti-TNF ca strategie primară (top-down) la copiii cu BC cu boală perianală fistulizantă activă.[8]

Această abordare poate fi luată în considerare și în cazul copiilor cu afectare extinsă a intestinului, întârziere semnificativă a creșterii, ulceratii profunde colonice, osteoporoză severă sau boală stenoizantă/penetrantă la diagnostic, pentru a optimiza răspunsul terapeutic și a preveni complicațiile pe termen lung.[8,9]

Introducerea anticorpilor monoclonali anti-TNF- α , precum infliximab și adalimumab, a reprezentat o schimbare majoră în managementul bolilor inflamatorii intestinale moderate și severe, inclusiv colita ulcerosă și boala Crohn, prin îmbunătățirea ratelor de răspuns clinic și inducerea remisiunii.[10,11] Multiple studii și meta-analize au demonstrat eficacitatea acestor agenți în ameliorarea activității inflamatorii și menținerea remisiunii pe termen scurt și mediu, fără diferențe semnificative în ratele de inducere a răspunsului între cele două molecule în bc în majoritatea analizelor comparative.

Cu toate acestea, pierderea secundară a răspunsului terapeutic în timpul tratamentului anti-TNF rămâne o provocare clinică semnificativă. Definită ca recădere a activității bolii după un răspuns inițial, această pierdere de eficacitate apare frecvent: în colita ulcerosă, ratele anualizate de pierdere a răspunsului au fost estimate la aproximativ 10% pentru infliximab și 13% pentru adalimumab, cu rate de escaladare a dozelor de aproximativ 14% și, respectiv, 21%, în încercarea de a recăștiga beneficiul clinic.[13]

Unii pacienți dezvoltă anticorpi anti-medicament (anti-drug antibodies – ADA), un factor imunogenic asociat cu o clară creștere a clearance-ului medicamentului și reducerea nivelurilor serice terapeutice, ceea ce duce la scăderea eficienței și la pierderea răspunsului. Detectarea ADA apare îndeosebi la pacienții tratați cu infliximab sau adalimumab și este un predictor documentat al pierderii răspunsului pe termen lung.[14]

În context pediatric, datele sugerează o durabilitate variabilă a terapiei anti-TNF, cu un procent semnificativ de pacienți pediatrici care experimentează eșecul terapiei pe termen lung. Într-un studiu populațional, ratele de eșec al terapiei anti-TNF (în principal datorate pierderii răspunsului) au fost de aproximativ 60-70% la 5 ani, iar întreruperile determinate de evenimente adverse au afectat între aproximativ 13–14% din pacienți fără a se asocia cu mortalitate, neoplazii sau tuberculoză în observație.[4,12,15]

Pe lângă pierderea răspunsului, evenimentele adverse asociate anti-TNF pot fi un motiv semnificativ de întrerupere a tratamentului în practică. Raportările de farmacovigilență în populația pediatrică au identificat reacții

de tipul reacțiilor la perfuzie pentru infliximab și a reacțiilor la locul injectării pentru adalimumab, subliniind necesitatea monitorizării atent clinice și laboratorii continue în timpul terapiei.[15,16]

În acest context, golimumab, un alt anticorp monoclonal anti-TNF, a fost recent investigat în populația pediatrică. Studiile disponibile indică faptul că profilul farmacocinetic al golimumabului la pacienții pediatrici cu colită ulceroasă sau boală Crohn moderată până la severă este comparabil cu cel observat la adulți, sugerând potențiale beneficii clinice și un profil de siguranță similar.[3,5,1,8]

Recent, Administrația pentru Alimente și Medicamente din Statele Unite (FDA) a aprobat utilizarea golimumab (octombrie 2025) pentru tratamentul copiilor cu colită ulceroasă moderată până la severă, cu greutatea corporală de cel puțin 15 kg.[1,2]

Această aprobare extinde indicația golimumabului, inițial destinată adulților cu colită ulceroasă moderată până la severă. Această evoluție reprezintă un pas important în managementul pediatric al colitei ulceroase, oferind o nouă opțiune terapeutică pentru pacienții copii care necesită tratament biologic.

În plus, integrarea golimumabului în strategia terapeutică pediatrică anti-TNF poate oferi opțiuni suplimentare pentru pacienții refractari sau intoleranți la infliximab și adalimumab,[1,8]completând astfel arsenalul terapeutic disponibil pentru managementul BII pediatrice.

Scopul studului

Scopul prezentului studiu a fost evaluarea eficacității și siguranței pe termen lung a tratamentului cu Golimumab în bolile inflamatorii intestinale (Colita ulceroasa si boala Crohn) și utilizarea sa la copii, urmăriți timp de 98 săptămâni.

Materiale și metode

Cercetarea s-a desfășurat în cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului, secția Gastroenterologie și Hepatologie în perioada 2021-2024. Studiul a inclus 45 de pacienți pediatrici cu boli inflamatorii intestinale (41 copii cu colita ulceroasă și 4 copii cu boala Crohn) cu boli inflamatorii intestinale, divizați în trei grupuri (Figura 2.) în funcție de istoricul terapiei și răspunsul inițial la tratament. Distribuția pacienților în funcție de vârstă a arătat că majoritatea copiilor incluși în studiu aveau între 7 și 18 ani (Figura 1.). Această structură reflectă predominanța bolii inflamatorii intestinale la copiii mai mari și adolescenți.

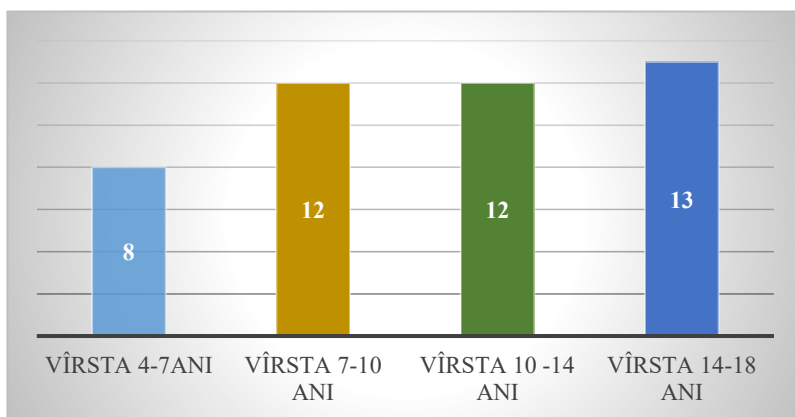


Figura 1. Distribuția pacienților în funcție de vârstă

Grupul I a cuprins 12 copii care se aflau anterior sub terapie combinată, dintre care 9 erau dependenți de corticosteroizi și 3 de azatioprină. Terapia anterioară a fost întreruptă, inițiindu-se monoterapia cu Golimumab.

Grupul II a inclus 29 de pacienți care au primit Golimumab ca terapie primară.

Grupul III a fost constituit din 4 copii cu boală Crohn, la care monoterapia cu Golimumab nu a fost suficientă. Acești pacienți au prezentat persistența durerilor abdominale, scaune lichide frecvente (2–5/zi), rectorgie, anemie și afectarea semnificativă a calității vieții. Începând cu săptămâna 12, s-a inițiat terapia combinată (Golimumab asociat cu corticosteroizi sau azatioprină).

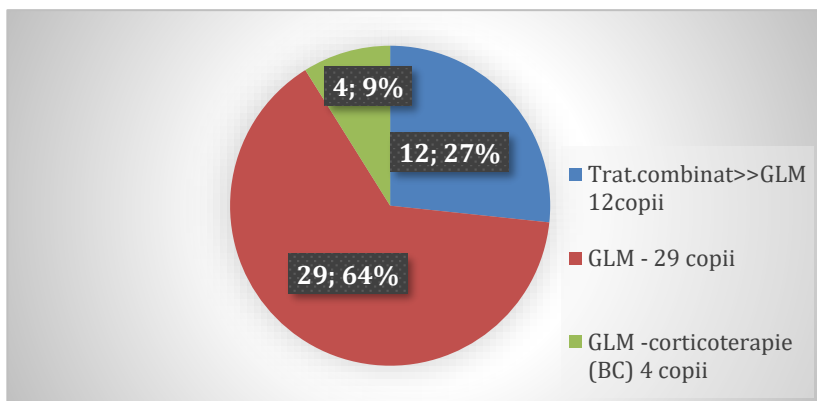


Figura 2. Repartizarea copiilor conform grupelor de studiu.

Pacienții pediatrici au fost supuși tratamentului cu Golimumab conform protocoalelor clinice recomandate. Doza de medicament a fost ajustată în funcție de masa corporală a fiecărui pacient 21 copii (15-40kg) au primit 45 mg, iar 24 copii (>40 kg) au primit 50 mg. Evaluarea răspunsului terapeutic și monitorizarea siguranței au fost efectuate pe întreaga perioadă a studiului, conform standardelor clinice, incluzând observații ale reacțiilor adverse și măsurători ale parametrilor clinici relevanți.

Datele demografice, clinice și terapeutice au fost colectate sistematic și analizate pentru a determina eficacitatea și siguranța tratamentului în funcție de dozajul administrat.

Rezultate și discuții

În cadrul studiului au fost incluși 45 de copii cu vârste cuprinse între 7 și 18 ani, diagnosticați cu boli inflamatorii intestinale. Analiza simptomelor clinice a evidențiat o distribuție distinctă între pacienții cu colită ulceroasă și cei cu boala Crohn.

La copiii cu colită ulceroasă, principalele manifestări clinice au inclus diaree cronică cu sânge și mucus, dureri abdominale colicative, precum și tenesme. În plus, s-a observat frecvent anemie și fatigabilitate, iar un procent semnificativ dintre pacienți au prezentat manifestări extraintestinale, precum artrite, eritem nodos și uveită.

În rândul copiilor cu boala Crohn, simptomele predominante au fost durerile abdominale recurente, localizate preponderent în fosa iliacă dreaptă, și diareea cronică, de obicei fără prezența sângelui. Acești pacienți au prezentat adesea pierdere ponderală și retard staturo-ponderal, precum și episoade febrile recurente.

Analiza comparată prin prisma manifestărilor clinice între cele trei grupe a delimitat diferențe semnificative în ceea ce privește simptomele: rectoragia, durerea abdominală și retardul staturo-ponderal (Figura 3). Astfel, rectoragia a fost semnalată la 38 pacienți (92,6 %) cu CU și la 31 pacient (25%) cu BC., diferența indicând o valoare statistică semnificativă, $p < 0,05$. Durea abdominală a fost remarcată la 28 copii (68,3%) cu CU, iar în BC la 3 copii (75%). La fel și retardul staturo-ponderal a fost predominant la copii cu BC. Diareea a fost apreciată în ambele entități patologice, fără diferențe statistice semnificative, $p > 0,05$.

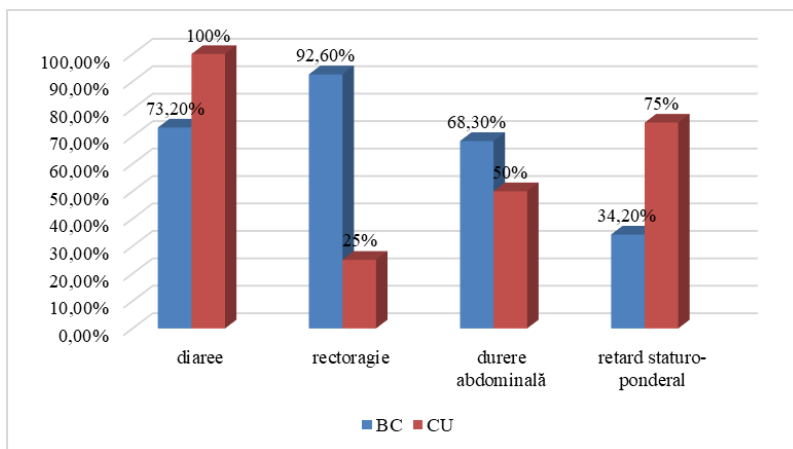


Figura 3. Analiza comparativă prin prisma manifestărilor clinice între cele trei grupe

Diferențele observate în manifestările clinice între cele două grupuri sugerează un pattern simptomatic distinct, consistent cu literatura de specialitate privind prezentarea clinică a bolilor inflamatorii intestinale la copil.

Pacienții pediatrici incluși în studiu au fost evaluați printr-un protocol complex, incluzând investigații biologice, endoscopice, histologice și imagistice. Din punct de vedere biologic, s-au înregistrat markeri inflamatori crescuți, inclusiv VSH și PCR, precum și anemie și niveluri ridicate de calprotectină fecală, indicând activitate inflamatorie intestinală. Evaluarea endoscopică a evidențiat leziuni continue la pacienții cu colită ulceroasă și leziuni discontinue („skip lesions”) la cei cu boala Crohn. Examenul histologic a relevat inflamație superficială, limitată la mucoasă și submucoasă, în colita ulceroasă, în timp ce în boala Crohn s-au observat inflamație granulomatoasă și transmurală. Investigarea imagistică, prin RMN și ecografie abdominală, a contribuit la aprecierea extensiei și severității leziunilor, precum și la identificarea eventualelor complicații asociate.

În cadrul studiului, activitatea colitei ulceroase la pacienții pediatrici a fost evaluată prin utilizarea indicilor clinici standardizați, precum PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index). Acești indici permit cuantificarea severității bolii, monitorizarea răspunsului la tratament și compararea obiectivă între pacienți. Rezultatele au arătat că majoritatea copiilor incluși prezentau activitate moderată până la severă a bolii (PUCAI

≥65), justificând necesitatea inițierii sau ajustării terapiei biologice (Tabelul 1).

Tabel 1. *Indicele de activitate al colitei ulcerose.*

Durere abdominală	Fără durere Durerea poate fi ignorată Durerea nu poate fi ignorată
Sângerare rectală	Nici unul Doar o cantitate mică, în < 50% din scaun Cantitate mică în majoritatea scaunelor Cantitate mare (> 50% din conținutul scaunului)
Consistența scaunului pentru majoritatea scaunelor	Format Parțial format Complet neformat
Numărul de scaune în 24 de ore	0-2 3-5 6-8 >8
Scaune nocturne (orice episod care provoacă trezire)	Nu Da
Nivelul de activitate	Fără limitare a activității Limitarea ocazională a activității Activitate sever restricționată

În cadrul studiului a fost utilizat și Scorul Mayo pentru evaluarea severității bolii și monitorizarea răspunsului terapeutic la pacienții pediatrici. Acești indici permit cuantificarea obiectivă a simptomatologiei clinice, a semnelor endoscopice și a markerilor inflamatori, oferind criterii standardizate pentru compararea stării pacienților înainte și după tratament.

Pacienții pediatrici au urmat tratament cu golimumab conform protocoalelor clinice recomandate, iar doza a fost ajustată în funcție de masa corporală a fiecărui pacient: Pentru pacienții cu greutatea ≥40 kg: Inducție: 200 mg la săptămâna 0, urmat de 100 mg la săptămâna 2. Întreținere: 100 mg la săptămâna 6 și apoi la fiecare 4 săptămâni. Pentru pacienții cu greutatea ≥15 kg până <40 kg: Inducție: 100 mg la săptămâna 0, urmat de 50 mg la săptămâna 2. Întreținere: 50 mg la săptămâna 6 și apoi la fiecare 4 săptămâni. Astfel, din cei 45 pacienți incluși în studiu, 21 copii au primit 45 mg, iar 24 copii au primit 50 mg. Golimumab este destinat utilizării la pacienți pediatrici

cu CU și BC activă ce au cel puțin 15 kg. Administrarea se realizează prin injecție subcutanată cu seringă preumplută.

Grupul I, ce a cuprins 12 copii ce se aflau anterior sub terapie combinată (corticosteroizi și azatioprină) au întrerupt terapia anterioară, inițiindu-se monoterapia cu Golimumab. Primele ameliorări clinice au fost observate între săptămânile 6 și 12, iar remisia completă a fost atinsă la 48 de săptămâni. Menținerea remisiei pe termen lung a fost posibilă prin administrarea regulată a dozelor de Golimumab.

În grupul II inclus în studiu (29 de pacienți care au primit Golimumab ca terapie primară) s-a observat ameliorarea simptomatologiei între săptămânile 6 și 12, iar remisia completă a fost obținută la 48 de săptămâni, fiind menținută pe termen lung fără necesitatea terapiei adjuvante.

Grupul III a fost constituit din 4 copii cu boală Crohn care au prezentat persistența durerilor abdominale, scaune lichide frecvente (2–5/zi), rectorgie, anemie și afectarea semnificativă a calității vieții, în monoterapia cu Golimumab. Începând cu săptămâna 12, s-a inițiat terapia combinată (Golimumab asociat cu corticosteroizi sau azatioprină). Un pacient a răspuns clinic, iar trei au intrat în remisie după 74 de săptămâni de tratament, evidențiind eficacitatea terapiei combinate în cazurile refractare la monoterapie.

Pe parcursul perioadei de observație, niciun pacient nu a prezentat reacții adverse majore care să impună oprirea tratamentului. De asemenea, nu s-au înregistrat infecții severe, reacții sistemice la perfuzie, neoplazii sau reacții locale la locul injectării, confirmând un profil de siguranță favorabil al Golimumab, atât ca monoterapie, cât și în terapie combinată.

Pentru evaluarea eficacității, remisia clinică a fost definită cu un scor PUCAI <10. Reducerea scorului PUCAI cu cel puțin 20 de puncte, a fost considerată răspuns clinic. Lipsa de răspuns primar a fost definită ca menținerea unui PUCAI ≥ 10 și lipsa unei îmbunătățiri de ≥ 20 de puncte în decurs de 12 de săptămâni.

Rezultatele obținute indică faptul că administrarea golimumab a condus la scăderea semnificativă a scorului PUCAI și scorului Mayo reflectând ameliorarea clinică, endoscopică și biologică a bolii. Majoritatea pacienților au trecut dintr-o formă moderată până la severă a bolii într-o remisiune parțială sau completă, demonstrând eficacitatea terapiei anti-TNF în populația pediatrică (Figura 4).

Aceste rezultate susțin eficacitatea Golimumab în inducerea și menținerea remisiei clinice pe termen lung la copii cu boli inflamatorii intestinale, inclusiv în formele moderate și severe, refractare la tratamentele convenționale.

Majoritatea pacienților au obținut remisie clinică durabilă.

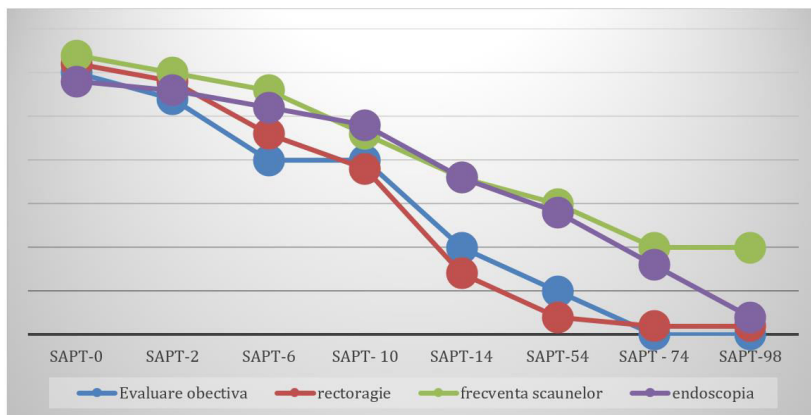


Figura 4. Indicatori de activitate scorul MAYO

Concluzii

- Studiul evidențiază că golimumab reprezintă o opțiune terapeutică eficientă și sigură pentru pacienții pediatrici cu colită ulcerativă și boală Crohn moderate până la severe, inclusiv în formele refractare la terapiile convenționale.
- Majoritatea pacienților aflați în fază activă au obținut remisie clinică și endoscopică, iar răspunsul s-a menținut pe termen lung, demonstrând durabilitatea efectului terapeutic.
- Rezultatele subliniază importanța monitorizării stricte în centre specializate, cu evaluarea continuă a răspunsului și siguranței.
- Având în vedere că bolile inflamatorii intestinale pediatrice se caracterizează prin debut precoce, evoluție agresivă și impact semnificativ asupra creșterii și dezvoltării, aceste date susțin utilizarea golimumabului ca o strategie eficientă pentru managementul optim al formelor severe de boală.

Bibliografie

1. U.S. Food and Drug Administration. *U.S. FDA Approves Simponi (golimumab) for the Treatment of Pediatric Ulcerative Colitis*. Drugs.com (Johnson & Johnson press release). October 7, 2025.
2. Joyani Das, PhD; Amy Hemstreet, PharmD. *FDA Expands Approval of Simponi for Use in Pediatric Patients with Ulcerative Colitis*. WebMD. October 8, 2025.
3. Mayo Clinic. A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Golimumab in Pediatric Patients With Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis. <https://www.mayo.edu/research/clinical-trials/cls-20112139>
4. Simponi (golimumab) FDA Approval History. Drugs.com; updated October 9, 2025. <https://www.drugs.com/history/simponi.html>
5. Hyams JS, Chan D, Adedokun OJ, Padgett L, Turner D, Griffiths A, Veereman G, Heyman MB, Rosh JR, Wahbeh G, Strauss R. *Subcutaneous Golimumab in Pediatric Ulcerative Colitis: Pharmacokinetics and Clinical Benefit*. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Dec;23(12):2227-2237. doi: 10.1097/MIB.0000000000001262. PMID: 29140944.
6. Benchimol EI, et al. *Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease*. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(4):814-823.
7. *Biological Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review*. PubMed; 2016–2017.
8. ESPGHAN/ECCO Guideline on the Medical Management of Pediatric Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2021.
9. Ministerul Sănătății România. *Ghid de diagnostic și tratament în boala inflamatorie intestinală pediatrică*. 2025.
10. Yang HH, Huang Y, Zhou XC, Wang RN. *Efficacy and safety of adalimumab in comparison to infliximab for Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis*. *World J Clin Cases*. 2022 Jun 26;10(18):6091-6104. doi: 10.12998/wjcc.v10.i18.6091. PMID: 35949827; PMCID: PMC9254215.
11. Benmassaoud A, Al-Taweel T, Sasson MS, Moza D, Strohl M, Kopylov U, Paradis-Surprenant L, Almaini M, Bitton A, Afif W, Lakatos PL, Bessissow T. *Comparative Effectiveness of Infliximab Versus Adalimumab in Patients with Biologic-Naïve Crohn's Disease*. *Dig Dis Sci*. 2018 May;63(5):1302-1310. doi: 10.1007/s10620-017-4874-6. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29243105.

12. van Rheenen H, van Rheenen PF. *Long-Term Efficacy of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Pediatric Luminal Crohn's Disease: A Systematic Review of Real-World Evidence Studies*. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020 Mar;23(2):121-131. doi: 10.5223/pghn.2020.23.2.121. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32206624; PMCID: PMC7073369.
13. Savelkoul EHJ, Thomas PWA, Derikx LAAP, den Broeder N, Römken TEH, Hoentjen F. *Systematic Review and Meta-analysis: Loss of Response and Need for Dose Escalation of Infliximab and Adalimumab in Ulcerative Colitis*. *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Oct 3;29(10):1633-1647. doi: 10.1093/ibd/izac200. PMID: 36318229; PMCID: PMC10547237.
14. Cohen RZ, Schoen BT, Kugathasan S, Sauer CG. *Management of Anti-drug Antibodies to Biologic Medications in Children With Inflammatory Bowel Disease*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Nov;69(5):551-556. doi: 10.1097/MPG.0000000000002440. PMID: 31335833.
15. Mathurin Fumery, Claire Dupont, Delphine Ley, Guillaume Savoye, Valérie Bertrand, Nathalie Guillon, Pauline Wils, Corinne Gower-Rousseau, Helene Sarter, Dominique Turck, Ariane Leroyer. *Long-term effectiveness and safety of anti-TNF in pediatric-onset inflammatory bowel diseases: A population-based study*. *Digestive and Liver Disease*, Volume 56, Issue 1, 2024.
16. Deng Y, Shi S, Feng S, Tan X, Wang Y, Yin J, Liu S, Gao Y. *Safety of infliximab and adalimumab in pediatric inflammatory bowel diseases: a disproportionality analysis from the FAERS database*. *BMC Gastroenterol*. 2025 Aug 7;25(1):560. doi: 10.1186/s12876-025-04154-w. PMID: 40775680; PMCID: PMC12330027.

ABORDĂRI MULTIDISCIPLINARE ÎN FIBROZA CHISTICĂ LA COPIL

Svetlana Șciuca ^{1,2}, Dorina Efros ^{1,2}, Nelea Buga ^{1,2}, Jana Bernic ^{1,3,4},
Rodica Selevestru ¹, Ludmila Rusu ⁵, Eva Gudumac ^{1,3,4}

¹ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

² Departamentul Pediatrie, Clinica Pneumologie

³ Catedra Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie pediatrică „Natalia
Gheorghiu”,

⁴ IMSP, Institutul Mamei și Copilului

⁵ Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj Napoca, România

Rezumat

Introducere: Fibroza chistică (FC) este cea mai frecventă boală genetică autosomal recesivă cu afectare multisistemică, caracterizată prin disfuncția canalului CFTR, care determină secreții vâscoase și obstrucția ductelor exocrine. Evoluția bolii implică multiple complicații pulmonare, digestive, hepatobiliare și metabolice, necesitând o abordare multidisciplinară.

Obiective: Evidențierea complexității afectării multisistemice în fibroza chistică pediatrică și importanța intervenției multidisciplinare prin prezentarea unui caz clinic reprezentativ. **Material și metode:** Studiu bazat pe analiza unui caz clinic al unui pacient pediatric diagnosticat cu fibroză chistică cu afectare multiorganică, monitorizat în secția Pneumologie a IMSP IMC, cu evaluarea datelor clinico-anamnestice, rezultatelor investigațiilor paraclinice prelevate din fișa medicală de staționar. **Rezultate:** Investigațiile au evidențiat caracteristicile clinico-paraclinice ale FC cu implicare multisistemică la copil. **Concluzii:** Abordarea multidisciplinară este esențială pentru optimizarea managementului și îmbunătățirea prognosticului în fibroza chistică.

Cuvinte cheie: fibroză chistică, copil, afectare multisistemică, abordare multidisciplinară

Summary:

Introduction: Cystic fibrosis (CF) is the most common autosomal recessive genetic disease with multisystem involvement, characterized by dysfunction of the CFTR channel, which leads to viscous secretions and

obstruction of the exocrine ducts. The course of the disease involves multiple pulmonary, digestive, hepatobiliary, and metabolic complications, requiring a multidisciplinary approach. **Objectives:** To highlight the complexity of multisystem involvement in pediatric CF and the importance of multidisciplinary intervention through the presentation of a clinical case. **Materials and methods:** A study based on the analysis of a clinical case of a pediatric patient diagnosed with cystic fibrosis with multiorgan involvement, monitored in the Pneumology Department of IMSP IMC, with evaluation of clinical and anamnestic data and the results of paraclinical investigations extracted from the inpatient medical record. **Results:** The investigations revealed the clinical and paraclinical features of cystic fibrosis with multisystem involvement in the child. **Conclusions:** A multidisciplinary approach is essential for optimizing management and improving prognosis in cystic fibrosis.

Keywords: *cystic fibrosis, child, multisystem involvement, multidisciplinary approach*

INTRODUCERE

Fibroza chistică este o boală genetică rară, autosomal recesivă, cauzată de mutații în gena CFTR (reglatorul conductanței transmembranare al fibrozei chistice), responsabilă de producerea unei proteinei, situate în membrana apicală a epitelilor din mai multe organe, inclusiv plămâni, ficat, tractul gastrointestinal și pancreas [1]. Proteina CFTR funcționează ca un canal ionic crucial pentru transportul corect al ionilor și apei prin celulele epiteliale care căptușesc căile respiratorii și alte organe. Proteina produsă de gena CFTR anormală este absentă sau disfuncțională, ceea ce duce la dereglarea transportului de ioni și apă, provocând formarea unor secrete vâscoase în multiple părți ale organismului uman. În consecință, disfuncția CFTR provoacă o boală complexă multiorganică, dar, până în prezent, cea mai mare parte a morbidității și mortalității la persoanele cu fibroză chistică se datorează totuși bolii pulmonare muco-obstructive [1-3].

Descoperirea CFTR în 1989 a permis elucidarea mecanismelor fiziopatologice ale bolii și, mai recent, dezvoltarea de terapii direcționate către CFTR care vizează defectul molecular subiacent [4]. Actualmente, sunt descrise peste 2000 de mutații ale genei CFTR, dintre care aproximativ 700 sunt direct implicate în etiopatogenia și expimarea fenotipică a bolii. Mai mult de 80 % cazuri din totalul persoanelor cu FC au varianta genetică cu

deleția fenilalaninei în poziția 508 (p.Phe508del), alte mutații – 18,33% cazuri și mutații neidentificate – 8,33% cazuri [3-5].

Studiile recente raportează aproape 40.000 de copii și adulți din Statele Unite trăiesc cu fibroză chistică, iar aproximativ 100.000 persoane au fost diagnosticate cu fibroză chistică în 94 de țări din întreaga lume [5,6]. În Republica Moldova se estimează o incidență de 1:1000 – 1:3000 nou-născuți vii [7]. Statisticile diagnostice în fibroza chistică în Moldova raportează 80 de pacienți, atât pacienți pediatrici cât și adulți [7-9].

Un obiectiv greu de imaginat la începuturi, dar în prezent o dovadă a deceniilor de cercetare, inovare și colaborare este faptul că în 2024, vârsta medie de supraviețuire prezisă a pacienților cu fibroză chistică crescut la 65.4 ani, comparativ cu 40.9 ani în 2015 și 50.0 ani în 2020 [5,6].

Au fost identificate peste 700 de variante genetice ale CFTR care cauzează boala [8], fiind grupate în 6 clase în funcție de procesele prin care pot provoca disfuncția proteinei CFTR. Trei clase (I, II, III) au ca rezultat de obicei un CFTR minim sau absent și sunt adesea asociate cu cele mai crescute valori ale clorurii în testul sudorii, boală pulmonară severă și insuficiență pancreatică, în timp ce clasele IV, V și VI sunt asociate cu o anumită funcție reziduală a proteinei CFTR, pot avea un nivel mai scăzut de clorură în testul sudorii și manifestări clinice mai ușoare [8,10,11].

Toate mutațiile duc la scăderea secreției de clorură și, în consecință, la creșterea resorbției de sodiu în spațiul celular. Reabsorbția crescută de sodiu duce la creșterea resorbției de apă și se manifestă prin secreții de mucus mai vâscoase în aproape fiecare sistem de organe afectat, rezultând în patologii de obstrucție. Organele cel mai frecvent afectate includ sinusurile paranazale, plămânii, pancreasul, sistemele biliar și hepatic, intestinale și glandele sudoripare [11,12].

Afecțiunea rinosinusală apare ca rezultat a obstrucției ostiumul sinusal de secretele vâscoase, adesea coexistând și alte procese precum disfuncția ciliară, creșterea mediatorilor inflamatori și creșterea colonizării bacteriene patogene, inclusiv cu *Ps.aeruginosa*. Rezultatul acestui sindrom este afectarea clearance-ului secrețiilor sinuzale, cu apariția sinuzitei cronice și evolutiv - leziuni structurale secundare (polipoză nazală) [12,13].

Boală pulmonară apare ca un efect în cascadă inițiat de obstrucția căilor respiratorii cu mucus vâscos, greu de evacuat. Ca urmare, se creează un mediu optim pentru colonizare bacteriană - *S. aureus*, *H. influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *B cepacia*. Local, începe procesul inflamator cu

producerea de IL-8 a neutrofilelor din celulele epiteliale, care funcționează ca un secretagog, crescând secreția de mucus, creând astfel un cerc vicios cu persistența inflamației, infecției și deteriorării structurale – bronșiectazii, atelectazii, emfizem, BPOC [12,14-17].

Manifestările pancreatice ale FC sunt consecința îngroșării secrețiilor care blochează ductele pancreatice și împiedică evacuarea eficientă a enzimelor digestive. Reducerea concentrației de bicarbonat determină scăderea pH-ului chimului, ceea ce inactivează enzimele pancreatice și duce la maldigestie, manifestată prin steatoree, dureri abdominale colicative și malabsorbția nutrienților, în special a vitaminelor A, D, E și K. În plus, poate apărea autodigestia pancreasului, deoarece aceste enzime stagnante vizează țesuturile pancreatice, cauzând pancreatită. În cazurile severe, cronice, aceasta poate duce și la insuficiență pancreatică endocrină. Impactul de durată al acestui spectru de boli imită diabetul de tip 1 [2,12,18].

Vâscozitatea crescută a secrețiilor afectează și sistemul biliar și hepatic, determinând obstrucția canalelor biliare, cu apariția cirozei obstructive și a hiperbilirubinemiei posthepatice. Creșterea presiunii în vena portă favorizează dezvoltarea varicelor esofagiene, splenomegaliei și hipersplenismului, iar patologia vezicii biliare este frecvent asociată, calculii biliari fiind prezenți la aproximativ 15% dintre pacienții cu FC [13,19].

Afectarea intestinală în FC este asociată cu ileus meconial neonatal și obstrucții ulterioare, consecutive deshidratării conținutului intestinal prin disfuncția CFTR și insuficienței pancreatice. Obstrucția cronică determină inflamație, fibroză și stricturi, favorizând recurența episodului obstructiv prin impactare fecală sau invaginație [12,20].

La nivelul glandelor sudoripare, disfuncția CFTR determină imposibilitatea reabsorbției clorurii, cu pierdere secundară de sodiu și apă la suprafața pielii, rezultând transpirație hipersalină patognomonică și risc de deshidratare hiponatremică, mai ales în condiții de temperaturi ridicate. Dincolo de rolul de canal ionic, CFTR participă la complexe multiproteice apicale, contribuind la reglarea transportului transepitelial de ioni și la funcții epiteliale esențiale suplimentare [11-13].

Spectrul manifestărilor clinice în fibroza chistică este extrem de variat, cu implicare multiorganică:

- manifestări pulmonare: bronșită cronică, teste funcționale pulmonare anormale, bronșiectazie, astm atipic, aspergiloză bronhopulmonară alergică și colonizare cu *P. aeruginosa*

- manifestări sinusale: rinosinuzită cronică, secreție postnazală cronică, polipoză nazală și panopacificare a sinusurilor paranazale
- manifestări pancreatice: insuficiență pancreatică, pancreatită recurentă și diabet zaharat cu debut precoce, cu o vârstă medie de 20 de ani
- manifestări hepatobiliare: ciroză biliară focală, colelitiază, fibroză periportală, ciroză hepatică, hipertensiune portală și sângerări variceale
- anifestări musculo-scheletice: cifoscolioză, osteopenie sau osteoporoză și artropatie
- manifestări hematologice: anemie feriprivă sau anemia unei boli cronice care duce la splenomegalie
- manifestări nefro-urinare: nefrolitiază, nefrocalcinoză, hiperoxalurie și hipocitraturie
- manifestări dermatologice: „transpirație sărată”, ipohotă digitală, cianoză și alte afecțiuni -dermatologice datorate malabsorbției, inclusiv ridurile palmei după o scurtă imersie în testul de apă, acrodermatită enteropatică cauzată de deficitul de zinc și dermatită scuamoasă asociată cu deficitul de acizi grași
- probleme de infertilitate: absența canalului deferent la bărbați și îngroșarea mucusului cervical la femei
- anomalii electrolitice: niveluri scăzute de sodiu seric, niveluri scăzute de clorură și potasiu cu posibilă alcaloză metabolică
- boli cardiovasculare: infarct miocardic, insuficiență cardiacă stângă și fibrilație atrială [11-20].

Abordarea diagnostică pentru FC începe cu testul sudorii - standard de aur. În plus, dacă un test este normal, dar pacientul rămâne simptomatic, este indicat un test repetat. Dacă testul sudorii inițial este anormal, este indicat testarea ADN-ului. Dacă se găsesc ≤ 1 mutație *CFTR*, este indicată o analiză extinsă a ADN-ului. Cu toate acestea, descoperirea a 2 mutații legate de fibroza chistică confirmă diagnosticul [6].

În funcție de debutul clinic, pot fi indicate investigații diagnostice suplimentare. O radiografie a cutiei toracice poate ajuta la identificarea hiperinflației, bronșiectaziilor, abceselor sau atelectaziilor. Radiografia sinusală poate demonstra panopacificarea sinusurilor paranazale. Radiologia abdominală poate fi utilă la nou-născuții care prezintă ileus meconial. Lavajul bronhoalveolar relevă de obicei numeroase neutrofile, iar microbiologia este de obicei pozitivă pentru *H.influenza*, *Staph. aureus*, *Pseudomonas*

aeruginosa, complexul *Burkholderia cepacia*, *E.coli* sau *Klebsiella pneumoniae* [9,21,22].

Testarea funcției pulmonare este un instrument semnificativ pentru evaluarea și monitorizarea stării bolii și a progresiei în fibroza chistică. Spirometria este cel mai frecvent utilizat test al funcției pulmonare și măsoară volumul de aer expirat în timpul unei expirații forțate și complete după o inhalare maximă. Volumul total expirat, cunoscut sub numele de capacitate vitală forțată (CVF), volumul expirat în prima secundă, cunoscut sub numele de volum expirator forțat într-o secundă (VEMS), și raportul acestora (VEMS / CVF) sunt cele mai critice variabile raportate. Aceste valori permit interpretarea stării funcției de ventilație pulmonară [12,22].

De asemenea, utilitate practică au și ecografia abdominală, tomografia computerizată de înaltă rezoluție, RMN [22,23].

Îngrijirea FC s-a limitat mult timp la tratarea simptomelor folosind suport nutrițional, tehnici de curățare a căilor respiratorii și antibiotice pentru a suprima infecția căilor respiratorii. Implementarea pe scară largă a *screening*-ului neonatal pentru fibroza chistică și introducerea unei terapii modulatorie CFTR cu combinație triplă, extrem de eficientă, care are beneficii clinice fără precedent la până la 90% dintre persoanele eligibile genetic cu fibroză chistică, a schimbat fundamental managementul terapeutic și a îmbunătățit prognosticul. Cu toate acestea, persoanele cu FC care nu sunt eligibile pe baza genotipului lor CFTR sau care locuiesc în țări în care nu au acces la această terapie inovatoare rămân cu o nevoie medicală neacoperită ridicată. Pentru acest grup de pacienți actual rămân managementul nutritiv, terapia mucolitică/expectorantă, kinetoterapia respiratorie, antibioterapia adaptată [6,9,20,24].

PREZENTAREA DE CAZ CLINIC

Copilul în vârstă de 13 ani se internează în secția Pneumologie IMSP IMC, în stare **gravă condiționată de insuficiența respiratorie severă (bătăile aripilor nazale**, tiraj supraclavicular, intercostal, subcostal), **sindrom febril** (38,6°C), **sindrom toxic-infectios** (slăbiciune generală, apatie, fatigabilitate, somnolență), **tulburari de nutriție**.

Parametri vitali la internare: **t -37,8°C**, **FR - 36/min**, **FCC – 113/min**, **SpO₂ – 89-90%**.

Acuze: tuse chinuitoare, productivă, cu expectorații abundente, de culoare verde, în cantitate mai mare dimineața; dispnee la efort minim, disconfort

abdominal, crampe abdominale, durere în regiunea epigastrică, inapetență, fatigabilitate, astenie.

Anamneza bolii: copilul este la evidență cu fibroză chistică de la vârsta de 3 luni. Boala a debutat din prima săptămână de viață, cu manifestări pulmonare. Diagnosticul a fost suspectat în baza tabloului clinic: frecvente pneumonii, falimentul creșterii; Testului sudorii: N1- 89; N2- 92; N3- 87,2 μmol/l; Consultul geneticianului – ADN, mutația ΔF508/ΔF508 (homozigot). De atunci, urmează tratament în staționar în perioadele de acutizare, care sunt tot mai frecvente. Ambulator pe tratament substitutiv cu fermente pancreatice, colestina inhalator, tratament antibacterian oral.

Anamneza vieții: sarcina a IV (I sarcina – avort 3 sapt, II copil – nascut mort la 3 luni, III- fetita 15 ani purtator sanatos) cu evolutie satisfăcătoare. Nașterea a III-a, la termen, natural, prezentare pelvina, cu masa la naștere 2700gr; Alimentația naturala 1 luna, apoi artificial – Similac. Vaccinat conform calendarului (individual) cu întârziere, incomplet.

Anamneza patologică: copil frecvent bolnav cu frecvente internări în staționar pe motivul: acutizării proceselor infecțioase bronhopulmonare cu germeni gram (-), polirezistenți; tulburărilor cronice de nutriție.

Anamneza alergologică: Ceftriaxon (reacție anafilactică), alimente rosii (urticarie acută).

Anamneza eredocolaterală: agravată.

Dezvoltarea fizică: masa 25 kg (<P1, -4.84z), talia - 143 cm (<P1, -2.69z), deficit ponderal – 44%, IMC 12.2 (<P1, -4.48z). Curba IMC – cu deficit staturo-ponderal sever în declin continuu. IP-0,55 (Malnutriție gr.III); IN-0,74 (Malnutriție gr.II). IS-0,72 (Deficit statural gr.II)

Dezvoltarea sexuală: menstruația lipsește. Organele sexuale întârzie în dezvoltare.

Starea obiectivă: Starea generală a copilului este gravă. Atitudinea pozitivă. Conștiința clară. Somnul - neliniștit, se trezește noaptea din cauza tusei. Pofta de mâncare scăzută. Tegumentele palide, subțiri, uscate, turgorul diminuat. Părul este fragil. Degete hipocratice. Mucoasele roze, limba saburată, cu depuneri albicioase preponderant pe rădăcina limbii. Mucoasa faringiană roz pală, fără alte particularități. Ganglionii limfatici - mobili, neaderenți la țesuturile adiacente, indolori la palpare. Țesutul adipos subcutanat - distribuit uniform, redus difuz, plica - 0,3-0,4 cm. Edeme absente. Sistemul muscular - tonusul muscular scăzut. Deformarea cutiei toracice - torace în “carenă”.

Sistemul respirator: Inspecția – respirație cu implicarea musculaturii auxiliare. Respirație de tip toraco-abdominală, aritmică. Palpația - cutia toracică elastică. Freământul vocal accentuat bilateral. Percuția – submatitate bilaterală difuză. Auscultația - murmur vezicular diminuat, bilateral, difuz; raluri buloase bilateral, difuze.

Sistemul cardio-vascular: Palpație - șocul apexian - spațiul V i/costal stîng, cu 1,5 cm lateral de linia medioclaviculară stîngă. Percuția Limitele matității relative cardiace deplasate în dreapta. Auscultație - Zgomotele cardiace ritmice, sonore. Suflu sistolic la apex.

Sistemul digestiv: Inspecția - abdomenul simetric; Palparea superficială – abdomenul balonat, nedureros. Palpare profundă - durere în regiunea inghinală bilateral. Semnul Kehr, Murphy - pozitive. Semnul Ortner - slab pozitiv. Ficatul – limita inf cu 0,5 cm mai jos de rebordul costal, elastic, cu suprafața netedă. Marginea ficatului ascutita, sensibilă la palpare. Splina – nu se determină palpator. Scaunul 2-3 ori/zi, periodic gras.

Sistemul nefro-urinar: diureza diurnă - 5-6 ori, culoare galbenă, transparent. Semnul Giordano - negativ bilateral.

Sistemul neurologic: dezvoltarea psihică este conform vârstei. Pacienta se orientează în spațiu și timp. Răspunde adecvat.

Date paraclinice

Hemoleucograma: sindrom anemic (Hb 101 g/L, Er 3.4×10^{12} /L, Ht 32.8%, leucocitoză 24.7×10^9 /L cu deviere spre stînga (nesegmentate 15%); trombocite 338×10^9 /L; VSH 20 mm/h.

Proteina C-reactivă pozitivă 48.

Biochimismul sîngelui: Fosfataza alcalină 488 U/L, Proteina totală 86 g/L, Fierul seric 5.2mmol/L

Coagulograma: Fibrinogen 4.8 g/L, Indicele protrombinic 74%

Imunograma; IgA 2.9 mg/mL, IgM 3.3 mg/mL, IgG 19.7 mg/mL, IgE 84.4 IU/mL;

Teste serologice: Ac anti *Aspergillus fumigatus* Ig A, M, G – 1/360 Ku/l (norma < 1/80), Ac anti *Aspergillus fumigatus* Ig E – < 0,1 Ku/l (norma < 0,35)

Analiza generală a urinei: galbenă, tulbure, reacția bazică, proteine negativ, fosfați ++++

Examen coprologic: oformat, cafeniu, fibre musculare fara stiatie moderate, acizi grasi puțin, grasime neutră puțin, celuloza digerabila moderat, protozoare negativ, bacterii ++. (pe fundal de enzimoterapie)

Elastaza în materii fecale – 15 mmol/l (norma > 200)

Bacteriologia sputei, *Staph.aureus* 10⁶, *Candida albicans* 10³

Spirometrie standard: FVC-28%, FEV1-28%, PEF-40%, FEV1/FVC-109%, MEF75-39%, MEF50-27%, MEF25-21%; după test: FVC-33%, FEV1-29%, PEF-56%, FEV1/FVC-98%, MEF75-41%, MEF-50-31%, MEF25-15%.

Concluzie: Dereglari de ventilatie pulmonara cu forma restrictiva gr III (FVC sa ridicat la 5%).

ECG: Ritm sinusal, neregulat. FCC 60b/min. AEC - verticala. Bloc partial prin ram. dreapta a f. His.

USG org. abdominale: Ficatul LD - 116mm, LS - 44mm, VP - 4mm. Contur regulat. Parenhim omogen. Ecogenitatea crescută. V/biliară - 78 x 22mm. Inflexiune piriform. În stomac și duoden puțin lichid. Pancreas. 9x8x12mm. Contur regulat. Parenhim omogen. Ecogenitatea crescută vădit. Splina 87mm. Lichid liber in abdomen nu se vizualizeaza.

ECO cardiaca: Cavitatile cordului nu-s dilatate. Funcția de pompă a miocardului VS – în limitele normei. HTP usoara (PSAP 36 mmHg). Insuficiența v. tricuspida gr. I. Insuficiența v. pulmonara gr. I.

Rx cutiei toracei: Proces cronic bronhopulmonar. Fibroza chistică. Bronhopneumonie bilaterală polisegmentară. Sindrom obstructiv (*figura 1*).

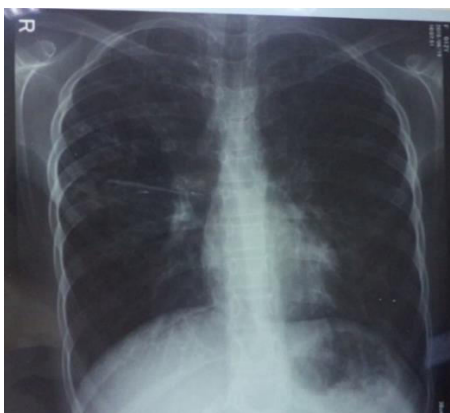


Figura 1. Radiografia cutiei toracei

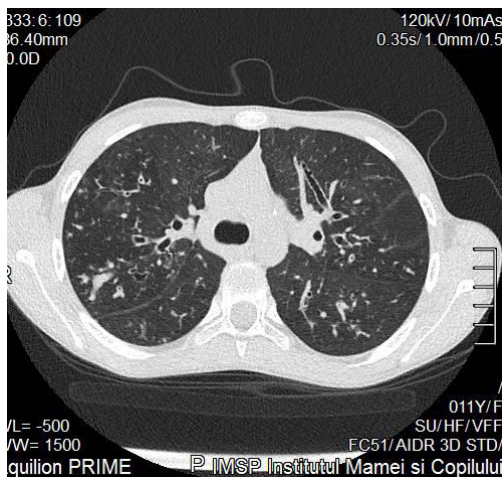


Figura 4. CT cutiei toracice

CT pulmonar: Date imagistice CT sugestive pentru modificari bronho-pulmonare in cadrul fibrozei chistice in exacerbare, asociata cu bronsiolita. Lipodistrofie a pancreasului de grad avansat (figura 2).

Consultul gastrologului: Hepatită asociată fibrozei chistice cu sdr. colestatic. Pancreatita cronică cu dereglarea funcției exocrine. Lipodistrofia pancreasului. Boala de reflux gastro-esofagian. Gastro-duodenita cronică în remisie incompletă. Malnutriție protein-calorică.

Consultul chirurgului: date pentru afecțiune acută abdominală nu se confirm, consult repetat cu AGS și AGU. Consultul ginecologului. USG organelor interne.

Consultul ginecologului: Pubertate întârziată cauzată de patologia de bază.

USG organelor genitale fără schimbări patologice. Patologie ginecologică acută nu se depistează.

Consultația cardiologului: HTP ușoară PSAP 36 mm.

Diagnostic clinic: Fibroza chistică forma mixtă, evoluția severă, acutizare. Infecție pulmonară mixtă cronică (*S. aureus*, *Aspergillus fumigatus*; *Candida albicans*). Bronsiectazii cilindrice, varicoase bilaterale difuze. Insuficiența respiratorie cronică - gr. II. HTP ușoară PSAP 36 mm. Insuficiență pancreatică exocrină severă. Hepatopatie asociată fibrozei chistice cu sindrom colestatic. Malnutriția protein-energetică gravă. Anemie carențială gr. I.

Particularitățile cazului

Cazul clinic evidențiază un copil de 13 ani cu fibroză chistică diagnosticată din prima săptămână de viață, cu evoluție severă și exacerbări multiple, condiționată de insuficiență respiratorie, bronșiectazii difuze bilaterale, infecții pulmonare recurente cu germeni multirezistenți și afectare exocrină pancreatică severă. Se remarcă malnutriție protein-calorică severă, întârziere în dezvoltarea staturo-ponderală și sexuală, precum și hepatopatie asociată fibrozei chistice cu sindrom colestatic. Managementul necesită o abordare multidisciplinară complexă, incluzând specialiști din domeniul pneumologie, gastroenterologie, cardiologie, genetică, kinetoterapie și nutriție.

CONCLUZII

1. Fibroza chistică este cea mai frecventă boală ereditară în pediatrie, iar implementarea *screening*-ului neonatal la FC ar facilita un diagnostic precoce al fibrozei chistice.
2. Fibroza chistică reprezintă o patologie complexă care necesită o abordare structurată, monitorizare continuă și intervenție multidisciplinară. Colaborarea dintre specialiști contribuie la diagnostic precoce, tratament exhaustiv personalizat și prevenirea complicațiilor.
3. Abordarea integrată și holistică îmbunătățește semnificativ prognosticul și calitatea vieții pacientului pediatric.

BIBLIOGRAFIE

1. Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. JAMA. 2023;329(21):1859–1871. doi:10.1001/jama.2023.8120
2. Sankari A, Sharma S. Cystic Fibrosis. [Updated 2024 Dec 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493206/>
3. Fraser-Pitt, D., O'Neil, D. Cystic fibrosis - a multiorgan protein misfolding disease. Future science OA, 2015, 1(2), FSO57. <https://doi.org/10.4155/fso.15.57>
4. Scotet V, Carine L'Hostis C, Claude Férec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: Incidence, survival and impact of the CFTR gene discovery. Genes 2020;11:589.
5. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2024 Annual Data Report. Bethesda, Maryland. ©2020 Cystic Fibrosis Foundation.

6. Jonathan Guo, Anna Garratt, Andrew Hill. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2022, 21(3), 456-462. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.01.009>.
7. Tomacinschii C., Turcu A., Jivalcovschi A., Rusu L., Barbova N., Selevestru R., Sciuca S. The main characteristics of cystic fibrosis patients from the Republic of Moldova. In: *J. Cystic Fibrosis*, 2025, vol. 24, suppl.1, p.S189-190. ISSN: 1569-1993. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2025.03.1266>
8. Sciuca S., O.Turcu, H.G.Posselt, P.Fergelot, S.Hedtfeld, SLabatut, C.Oberkanins, H.Pühringer, M-P.Reboul, B.Tümmmler. CFTR mutations of patients with cystic fibrosis from Republic of Moldova. *Moldavian Jurnal of Health Sciences*, 2015,vol.5, N3, p.27-30
9. Șciuca, S., Balanetchi, L., Selevestru, R. Fibroza chistică. În: *Compendiu de boli rare*. Chișinău: Impresum, 2020, pp. 221-244. ISBN 978-9975-3426-6-7
10. Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. În: *Mol Biol Cell*. 2016; 27(3): 424-433. doi:10.1091/mbc.E14-04-0935
11. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet*. 2015; 16, pp. 45–56. doi: 10.1038/nrg3849.
12. Balanetchi, L., Gudumac, E., Selevestru, R., Șciuca, S. Fibroza chistică–afectare multisistemică cu evaluări diagnostice complexe. *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*, 2022, 64(1), 44-49.
13. Procianoy EDFA, de Abreu E Silva FA, Maróstica PJC, Quinton PM. Chloride Conductance, Nasal Potential Difference and Cystic Fibrosis Pathophysiology. *Lung*. 2020;198(1):151-156. doi:10.1007/s00408-019-00293-6
14. Șciuca, S., ș.a. The influence of genetics and infection on pulmonary phenotypes in patients with cystic fibrosis. In: *Moldavian Journal of Pediatric Surgery*. 2018, nr. 2, pp. 20-27. ISSN 2587-3210.
15. Efros D., Selevestru R., Rusu L., Buga N., Șciuca S. Impactul genotipului delF508/delF508 asupra evoluției fibrozei chistice cu debut precoce In: *Culegerea de lucrări a Conferinței cu participare internațională consacrată 110 ani Academician Natalia Gheorghiu „Maladiile congenitale și afecțiunile chirurgicale la copii. Probleme.Perspective”*, 2025, p.227-234
16. Balanetchi L., Selevestru R., Cotorobai M., Rotaru-Cojocari D., Tomacinschi C., Barbova N., Gudumac E., Sciuca S. Impact of *Aspergillus fumigatus* infection on lung function in children with cystic fibrosis In.: *European Resiratory Jurnal*, 2021, Vol.58, Issue Suppl.65, Annual Congress European Respiratory Society, PP2154, p.259. ISSN 0903-1936
17. Palii, I., Rodoman, I., Palega, D., Pirtu, L., & Sciuca, S. Pulmonary Hypertension in Children-New Insights of Diagnosis and Management. *Romanian Journal of Cardiology*, 2021 Vol, 31(4).

18. Sciuca, S., Chiriac, A., Covașev, S., Bondareva, X., Balanetchi, L. Cystic fibrosis-related diabetes in adolescents. *Pneumologia*, 2017, 66(3), 152-154.
19. Staufer K, Halilbasic E, Trauner M, Kazemi-Shirazi L. Cystic fibrosis related liver disease--another black box in hepatology. *Int J Mol Sci*. 2014;15(8):13529-13549. doi:10.3390/ijms150813529
20. Selevestru, R., ș.a. Statusul nutrițional și funcția respiratorie la copiii cu fibroză chistică. În: *Buletin de Perinatologie*, 2018, nr. 5, pp. 21-25. ISSN 1810-5289.
21. Fuhrer M, Zampoli M, Abriel H. Diagnosing cystic fibrosis in low- and middle-income countries: challenges and strategies. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):482. Published 2024 Dec 20. doi:10.1186/s13023-024-03506-1
22. Molodiuc, V., Turcu, O., & Șciuca, S. Bronșiectaziile la copii cu fibroza chistică. *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*, 2021, 13(5), 271-275.
23. Balanetchi, L., Sciuca, S., Crivceanschi, M., Grigore, C., Cotoman, A., Crivceanschi, E. Applicative value of chest HRCT for bronchiectasis evaluating in pulmonary infection with pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis. În: *European Respiratory Journal*, 2016, nr.48(60): PA3814; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA3814>
24. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):65-124. doi:10.1016/S2213-2600(19)30337-6

DIVERTICUL GIGANT AL VEZICII URINARE (PREZENTARE DE CAZ CLINIC)

Revenco Adrian ^{2,3}, Bernic Jana ^{1,2,3}, Seu Larisa ^{2,3}, Hanganu Elena ^{4,5},
Țarcă Elena ^{4,5}, Neamțu Valeriu ^{2,3}, Petrovici Vergil ², Gudumac Eva ^{1,2,3}

¹ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Laboratorul de Infecții Chirurgicale la Copii,
Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică
„Natalia Gheorghiu”

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, ³ CNȘP de Chirurgie Pediatrică
academician „Natalia Gheorghiu”

⁴ Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, ⁵ Clinica Chirurgie
Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii
„Sf. Maria”, Iași, România

Rezumat. În articol este prezentată o anomalie congenitală renourinară – diverticul gigant al vezicii urinare, care a fost stabilit tardiv, la vârsta de 15 ani a adolescentului. Diagnosticul a fost stabilit prin examenul clinic, biologic și imagistic, ce a permis rezolvarea favorabilă a cazului.

Cuvinte-cheie: malformație congenitală, diverticul gigant al vezicii urinare, copii

Summary The article presents a congenital renal anomaly – giant diverticulum of the urinary bladder, which was established late, at the age of 15 years of the adolescent. The diagnosis was assessed through clinical, biological and imaging examinations, which allowed for a favorable resolution of the case.

Keywords: congenital malformation, giant diverticulum of the urinary bladder, children.

Introducere. Diverticuli vezicii urinare sunt afecțiuni congenitale sau dobândite, caracterizați prin dilatații ampulare unice sau multiple ale peretelui vezicii urinare. Sunt amplasați preponderent pe pereții laterali în vecinătatea ureterelor [1, 2, 3]. Pentru prima dată diverticuli vezicii urinare au fost descriși în anul 1614. Tentativa tratamentului în această patologie se atribuie lui Morganini (1769). Diverticuli vezicii urinare se întâlnesc cu o frecvență de 1:1000, predominant la băieți [4, 5]. Deosebim diverticuli vezicali urinari congenitali (deregări de disemбриogeneză) și diverticuli

vezicali urinari dobândiți (obstrucția infravezicală, dissinergism detrusor-sfincterian etc.) [6, 7].

Scopul studiului. Analiza particularităților clinico-paraclinice la un adolescent de sex masculin cu diverticul gigant al vezicii urinare în asociere cu alte anomalii concomitente a tractului renourinar.

Material și metode. Prezentăm cazul clinic al unui adolescent din mediu urban, sex masculin în vârstă de 15 ani, internat în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică Academician “Natalia Ghorghiu”, Serviciul de Urologie pediatrică pe 10.11.2025. La spitalizate pacientul prezenta acuze la tulburări urinare, mictiuni în doi timpi. Diagnosticul a fost suspectat la ecografie în spitalul raional Căușeni, unde copilul a fost spitalizat în urma unei intoxicații alimentare. La ecografia sistemului urinar s-a depistat hipoplazia rinichiului pe stânga cu dilatarea ureterului său în segmentul juxtavezical. După externare din spitalul raional Căușeni, copilul a fost direcționat pentru o consultație specializată în Departamentul - Secția Consultativă pentru Copii din cadrul Institutului Mamei și Copilului, CNȘP de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”. Ulterior, îndreptat în secția de urologie pediatrică pentru examinări suplimentare și tratament specializat. Cumulând datele anamnestice și evolutive am ajuns la concluzia că afecțiunea malformativă dată nu a fost diagnosticată în perioada neonatală și la vârsta fragedă, chiar dacă semnele clinice au fost prezente la toate etapele de dezvoltare a copilului. Urinarea în doi timpi cu miros neplăcut, a urinei, neglijată atât de părinți cât și de copil.

Rezultatele investigațiilor. Examenul clinic general la internare în serviciul de urologie pediatrică, starea generală a adolescentului de gravitate medie, subfebrile. Tegumentele palide, curate, tipul constituțional astenic (m=68kg). Istmul faringian intact, Frecvența respirației – 16 bătăi pe minut. În pulmoni, auscultativ murmur vezicular bilateral. Tonurile cardiace ritmice, clare, sufluri nu se percep. Palparea bimanuală a rinichilor indolore. Organele genitale externe dezvoltate conform vârstei și sexului. Semnul Giordani negativ bilateral. Examenul paraclinic: Hemoleucograma a prezentat o neutrofilie (42,70%). Biochimia sângelui – devieri patologice nu a înregistrat. În examenul sumar al urinei – culoarea galbenă, transparența - tulbure, reacția acidă, densitatea relativă – 1020, proteina 0,03 g/l, leucocite în număr de 100 în câmpul de vedere, eritrocite – 1-2 c/v, bacterii +. Electrocardiograma din 26.10.2018 concluzie: Ritm sinus, neregulat. Fcc- 58' – bradicardie.

Ecografia sistemului reno-urinar din 12.11.2025 (Fig.1). Rinichiul pe dreapta - 106x40 mm, parenchimul - 11 mm, bazinetul - 10 mm. Rinichiul pe stânga - 75x30 mm, parenchimul - 9 mm, bazinetul - 2 mm. Vezica urinară plină, pereții până la 4mm. Segmentul distal a ureterului pe stânga 22mm.



Figura 1. Ecografia sistemului urinar

Urografia intravenoasă din 12.11.2025. (Fig.2) la 7-14-25min +proba ortostatică+tardivă, după introducerea substanței de contrast pe dreapta la nivelul L2 - sistemul calice-bazinet al rinichiul pe dreapta mărit în volum neânsemnat, simptom „Frolley” pozitiv. Ureterul drept s-a contrastat pe tot traiectul, ondulat, de calibru obisnuit. Pe stânga la nivelul L1-L2 sistemul pielo-caliceal nedilatată. Funcția de secreție și excreție este ușor diminuată.

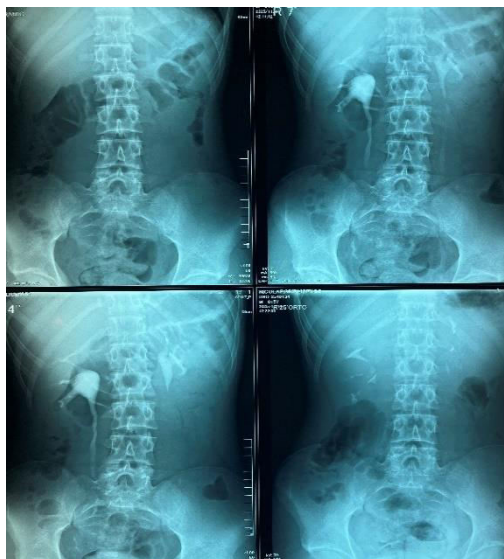


Figura 2. Pieloectazie moderată pe dreapta.
Pe stânga hipoplazie renală

Renoscintigrafia dinamică din 11.11.2025 (Fig.3). Rezumat: Examinarea efectuată în poziție orizontală. Conform imaginilor scintigrafice: Contrastarea rinichiului pe dreapta cu preparat radiofarmaceutic la timp, rinichi localizat tipic. Rinichiul pe stânga practic nu se contrastează și nu se vizualizează. Rinichiul pe dreapta mărit în dimensiuni, contur iregulat. Funcția de filtrare a rinichiului pe stânga Tmax. 8'50" retenție de evacuare Thalf 16'45" – retenție ușoară. Rinichiul pe dreapta: Tmax: 11'40" (N:2'-6') -retenție severă, cea de evacuare: Thalf: 10'31" (N:12'-16') – accelerată. Curba urinară pe stânga afuncțională, pe dreapta acumulativă cu excreția păstrată. Funcția relativă a RS cca 13,3%-funcția extrem de diminuată, a celui drept 86,7%-funcția păstrată. Retenție a preparatului radiofarmaceutic la nivelul calicelui pe dreapta proces inflamator.

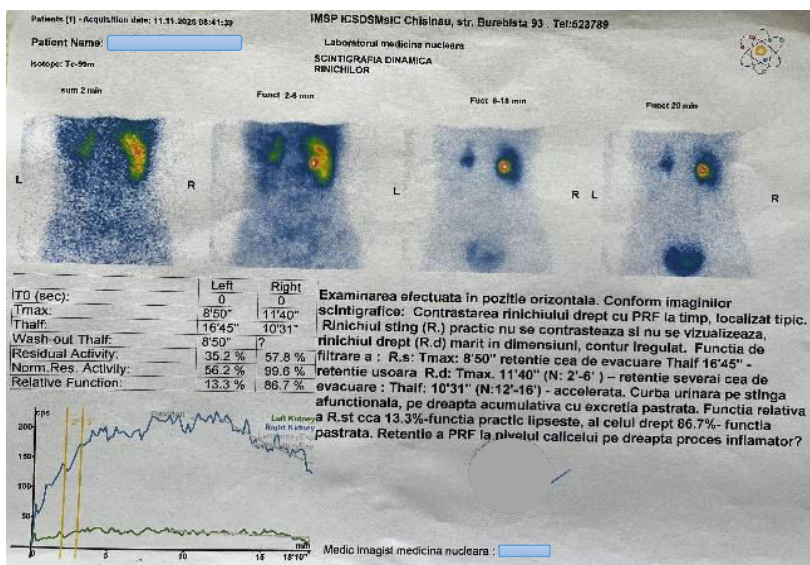


Figura 3. Hipoplazia renală pe stânga

Cistografia micțională din 13.11.2025. (Fig.4) Vezica urinară bine contrastată de formă rotundă cu contur clar. În timpul micțiunii latero-posterior pe stânga de vezica urinară se apreciază o cavitate contrastată – diverticul gigant al vezicii urinare pe stânga. Reflux vezico-ureteral nu se determină.

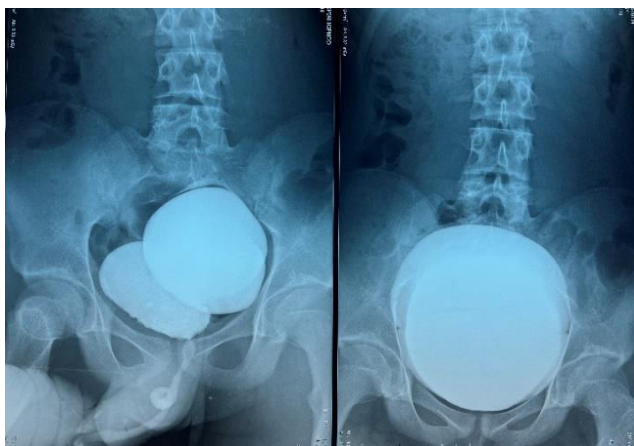


Figura 4. Diverticul gigant al vezicii urinare pe stânga

Cistoscopia din 18.11.2025, (Fig.5) sub anestezie generală: cu ajutorul uretroscopului 10 mm s-a efectuat uretrocistoscopia diagnostică care a decelat uretra fără schimbări patologice. Înaintând spre vezica urinară, la revizie s-a depistat la orele 16 colul diverticulului. Meatul ureteral pe dreapta se deschide la loc tipic (trigonul Leto), pe stânga meatul ureteral nu se vizualizează.

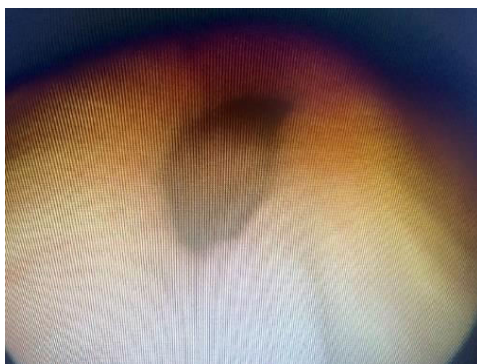


Figura 5. Colul diverticulului

Diagnosticul clinic: Anomalie de dezvoltare a sistemului reno-urinar. Diverticul gigant al vezicii urinare. Hipoplazia renală pe stânga. Cistită cronică secundară. Pe parcursul examinărilor clinico - paraclinice, copilul a urmat tratament sub protecția antibioterapiei (Biseptol 480 mg x 2 ori/zi per/os).

După o pregătire preoperatorie, sub anestezie generală pe 18.11.2025, (Fig.6-7) s-a efectuat intervenția chirurgicală, prin abord supravezical pe stânga. Diverticulectomia. Rezecția ureterului pe stânga distal ectopiat în diverticul. Ureterocistoneoanastomoză procedeu antireflux „Lich-Gregoir”. Macropreparatul a fost expedit la examenul histopatologic.

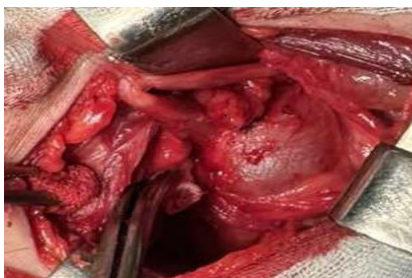


Figura 6. *Aspect intraoperator. Ureterul pe stânga ectopiat în diverticul.*

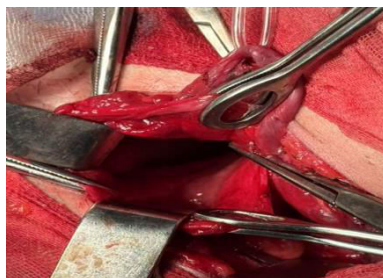


Figura 7. *Aspect intraoperator. Cavitata diverticulului. Meatul ureteral se deschide în diverticul.*

Examenul histopatologic a piesei anatomo-chirurgicale diverticuloase, după fixare în Sol. Formol – 10%, prin aplicarea morfometriei a prezentat o placă tisulară, iregulară, ușor în aspect de semilună, dimensionată în limite de 4,5 x 3,5 cm., culoare violacee-brună, grosimea în limite de 0,2 – 0,5 cm, mai îngroșată la periferia piesei. Suprafața externă este prezentată din țesut conjunctiv și celulo-adipos. Suprafața internă – catifelată și zonal ușor pliată. La disecție grosimea peretelui cu o elasticitate variabilă și o structură incertă, dificil diferențiată.

La examinarea histologică în testul *hematoxină-eozină* (testul -H&E) s-a stabilit un aspect ușor pliat în focar, denudarea epiteliului tranzițional pe toată suprafața și modificări arhitecturale ale țesuturilor fibros-musculare și adipos (figura 8-9). Submucoasa neuniform laxă, frecvent accentuată de rețeaua vasculară congestivă, infiltrație mononucleară dispersă în discreție, edem de la ușor la moderat (figura 8 A). În zonele centrale submucoasa fiind mult mai largă și laxă cu inflamator mononuclear mai accentuat, incluși perivascular la distanță (figura 8 B).

Musculara dezordonată în marea majoritate, cu excepția marginilor (figura 9 A), fiind prezentată prin reziduuri de fascicule musculare haotice în atrofie, captate în țesut conjunctiv dens, insule mici de țesut celulo-adipos în stratul muscular și perivascular (figura 9 B). Componenta celulo-adipoasă fiind mai accentuată asincron în zona periferică subseroasă în straturile musculaturii externe.

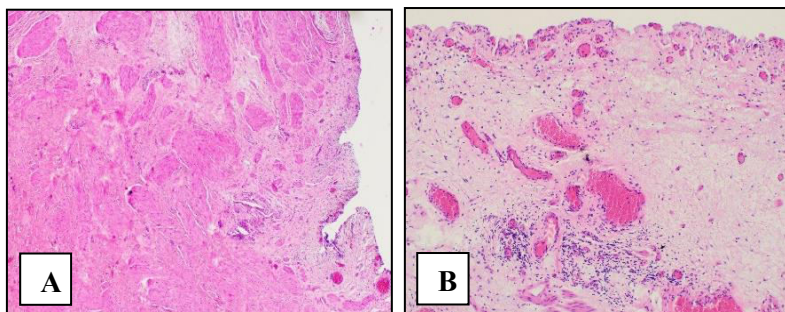


Figura 8. Modificări histologice. **A).** Zona marginală – aspect ușor pliat în focar, îngroșarea submucoasei cu inflamație discretă, disordonarea musculaturii în fasciculi hipertrofiați și atrofiați; **B).** Submucoasă largă, laxă cu infiltrație moderată focală și dispersă mononucleară. Test -H&E, x150.

În rezultatul examenului histologic s-au stabilit particularități ale displaziei fibromusculare cu implicarea straturilor musculare, dereglări asincrone a adventiției prin metamorfoză lipidică insulară focală dispersată în aria peretelui subțiat și persistarea unui proces inflamator cronic în remisie, cu predilecție la nivelul submucoasei.

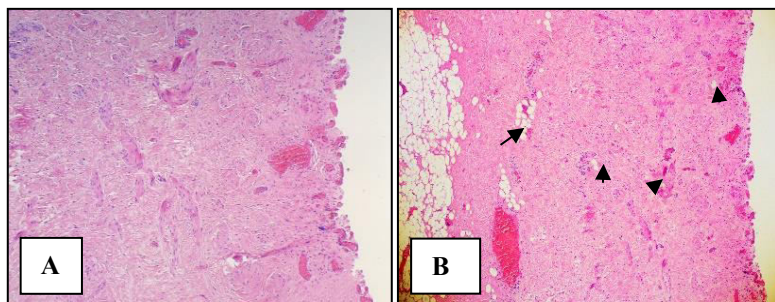


Figura 9. Modificări histologice de atrofie și metamorfoză lipidică. **A).** Fascicule musculare atrofice și în hipotrofie ușoară dispersate haotic, captate de țesut fibros dens. Test -H&E, x150. **B).** Insule celulo-adipoase în subserosă, musculatura externă și dispersate în insule mici, inclusiv la nivelul submucoasei (săgeți) . Test -H&E, x100.

Diagnosticul stabilit în urma examenului histopatologic: Displazie fibromusculară diverticuloasă a peretelui vezicii urinare de tip congenital (implicarea musculaturii) cu metamorfoză lipidică a adventiției, dereglarea asincronă lipomatosă micro macrofocar în stratul muscular asociate cu proces cronic în remisie la nivelul submucoasei.

Postoperator se continuă tratamentul antibacterian (Cefatoxim 1g x 2 ori/zi i/v), reechilibrare hidro-electrolitică și metabolică, Metoclopramid 10 mg x 2 ori/zi, probiotice, antifungice, antialgice, etc. Evoluția postoperatorie favorabilă, cu externarea pacientului la a 8-a zi postoperator la domiciliu.

Concluzii:

1. Diverticuli vezicali sunt cavități de diferite dimensiuni, care comunică cu vezica urinară printr-un orificiu de obicei îngust, situați pe pereții laterali ai vezicii urinare, în vecinătatea ureterelor.

2. În diagnosticul diverticulilor vezicali se utilizează ultrasonografia sistemului renourinar, cistoureterografia micțională în două incidente, cistoscopia. În pseudodiverticuli se efectuează explorări urodinamice (ritmul micțional), neurologice și urofluometria.

3. Diverticuli congenitali se înlătură în caz de asociere a infecției urinare, dereglări de micțiune, implantarea ureterului în diverticul și dimensiuni mai mari de 1 cm în diametru. Diverticuli secundari necesită înlăturarea obstrucției infravezicale și tratamentul dereglărilor neurologice.

Bibliografie

1. Curajos B. Compendiu de urologie pediatrică. Chișinău. Tipografia centrală 2018, 318 p.
2. Zamfir T., Bâscă I., Jianu M. ș. al. Chirurgie viscerală, urologie și ortopedie pediatrică. Editura Științifică. București, 1996., p. 274-290
3. Rawat J., Kasnid K., Kanojia R., Kureel S., Tandon R. Diagnosis and management of congenital bladder diverticulum in infancy and childhood: experience with nine cases at a tertiary health center in a developing country. Urol. Nephrol. Doi 10.1007/s 11055 088 41(2): 237-242, 2009.
4. Curajos B., Roller V., Dzero V., Bernic V., Petrovici V., Crivceanscaia E. Diverticul al vezicii urinare la copil. În: Manual Chirurgie pediatrică. Cazuri clinice. Sub redacția acad. Eva Gudumac. CEP Medicina, Chișinău, 2020, p. 199-205.
5. Pieretti R.V., Pieretti – Vanmarcke R.V. Congenital bladder diverticula in children. J. Pediatr. Surg. 1999 Mar.; 34(3):468-73, doi: 10.1016/s0022-3468(99)90501-8.
6. Curajos B., Dzero V., Bernic J., Roller V., Curajos L., Curajos A., Celac V., Al-AhmadAbdulkarim. Diverticuli vezicii urinare la copii. Anale științifice (Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din RM), nr. VII/2006/ISSN1857-0631. Disponibil online 29 noiembrie, 2013.
7. Nayyar R., Khattar N., Sood R., Kumar M. Diverticulocystoplasty with bilateral ureteric reimplantation: management in a rare case of combined congenital large paraureteric diverticulum with bilateral obstructive megaureter. Indian J Surg. 2013 Jun. 75(Suppl 1):305-7.

ȘOCUL HIPOVOLEMIC ȘI DESHIDRATAREA ÎN DIAREEA ACUTĂ LA COPII. EVALUAREA CLINICĂ

Ina Petcova^{1,2,3}, Lidia Dolghier^{1,2}, Ileana Ioniuc⁵, Ivan Petcov^{1,4},
Stela Cornilov^{1,3}, Valeria Petcova¹

¹ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

² Institutul Mamei și Copilului din Chișinău,

³ Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii

⁴ Ministerul Apărării al Republicii Moldova

⁵ Disciplina de Pediatrie, UMF „Grigore T. Popa”, Iași, Clinică II-a
Pediatrie, Spital Sf. Maria, Iași, România

Rezumat. *Introducerea.* Șocul hipovolemic este o afecțiune frecventă, dar adesea subestimată, care însoțește numeroase boli ce afectează copiii. De fapt, este cel mai frecvent tip de șoc în grupa de vârstă pediatrică la nivel mondial. Recunoașterea și tratamentul precoce al șocului hipovolemic sunt esențiale pentru a preveni deshidratarea, hipoxia și ischemia celulară înainte să se producă leziunile ireversibile ale organelor. Boala diareică acută este a treia cauză principală de deces la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 5 ani. La nivel mondial, există aproape 1,7 miliarde de cazuri de diaree la copii în fiecare an. Diareea este una dintre principalele cauze ale malnutriției la copiii sub 5 ani (WHO, 2024). *Scopul lucrării.* Lucrarea urmărește identificarea criteriilor clinice exacte, sigure și rapide de detectare a deshidratării și șocului hipovolemic la copii cu boală diareică acută. *Metode.* S-a folosit metoda de studiu retrospectiv-analitică. Pentru a determina ultimele date științifice și actualitatea, a fost studiată articole științifice din sursele deschise (PubMed, Medline, etc). În partea practică a lucrării au fost studiate 100 de fișe de boală cu diagnosticul ”Boală diareică acută”. Au fost selectate 41 cazuri clinice care au corespuns cerinței de includere cu deshidratare și șoc hipovolemic ca complicație a bolilor diareice acute. *Rezultate.* În urma analizei fișelor selectate s-a determinat mai multe semne clinice de deshidratare, suplimentar la cele clasice (incluse în scoruri cunoscute). Au fost determinate mai multe semne clinice în cazul deshidratării moderate și severe. Din 37 de simptome analizate cel puțin 20 merită să fie studiate suplimentar, iar 10 din ele au semnificație clinică foarte importantă, merită studiate în continuare și introduse în scorurile deja

existente. *Concluzii.* Șocul hipovolemic și deshidratare în bolile diareice acute la copii sunt afecțiuni frecvente, cu pericol subestimat. Recunoașterea și tratamentul precoce a deshidratării sunt esențiale în prevenirea al șocului hipovolemic.

Cuvinte cheie: Deshidratare, diareea acută la copii, criterii clinice de evaluare, șocului hipovolemic.

Summary. *Introduction.* Hypovolemic shock is a common yet often underestimated, condition, that accompanies many illnesses affecting children. In fact, it is the most frequent type of shock in the pediatric age group worldwide. Early identification and treatment of hypovolemic shock are essential to reverse dehydration, hypoxia, and cellular ischemia before irreversible organ damage occurs. Diarrheal disease is the third leading cause of death among children aged 1 month to 5 years. Globally, there are nearly 1.7 billion cases of diarrhea in children each year. Diarrhea is one of the main causes of malnutrition in children under 5 years of age (WHO, 2024). *Objective.* The aim of this study is to identify more accurate, safe, and rapid clinical criteria for detecting dehydration and hypovolemic shock in children with acute diarrheal disease. *Methods.* A retrospective-analytical study design was used. To determine the latest scientific evidence and current knowledge, scientific articles from open-access sources were reviewed. In the practical part of the study, 100 medical records of patients diagnosed with acute diarrheal disease were analyzed. A total of 41 clinical cases meeting the inclusion criteria of dehydration and hypovolemic shock secondary to acute diarrheal disease were selected. *Results.* Forty-one medical records of patients with acute diarrhea that met the inclusion criteria for dehydration and hypovolemic shock were selected. Multiple clinical signs were identified in cases of moderate and severe dehydration, as well as in hypovolemic shock. Out of 37 analyzed symptoms, at least 20 warrant further investigation, and 10 of them have high clinical significance and should be continuously studied. Several of these signs, present in more than 70% of cases, merit incorporation into existing scoring systems. *Conclusions.* Hypovolemic shock and dehydration in acute diarrheal disease in children remain common and potentially underestimated conditions. Early recognition and treatment of dehydration are essential in preventing hypovolemic shock.

Keywords: Dehydration, acute diarrhea in children, clinical evaluation criteria, hypovolemic shock

Introducere. Șocul hipovolemic este o afecțiune frecventă, dar adesea subestimată, care însoțește numeroase boli ce afectează copiii. De fapt, este cel mai frecvent tip de șoc în grupa de vârstă pediatrică la nivel mondial. Recunoașterea și tratamentul precoce al șocului hipovolemic sunt esențiale pentru a preveni deshidratarea, hipoxia și ischemia celulară înainte ca leziunile ireversibile ale organelor să se producă. Boala diareică este a treia cauză principală de deces la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 luna și 5 ani. Aceasta poate fi prevenită și tratată. În fiecare an, diareea ucide aproximativ 443 832 de copii cu vîrsta sub 5 ani și încă 50 851 de copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 9 ani. O parte semnificativă a bolilor diareice poate fi prevenită prin asigurarea apei potabile calitative și a condițiilor adecvate de igienă și salubritate. La nivel mondial, există aproape 1,7 miliarde de cazuri de diaree la copii în fiecare an. Diareea este una dintre principalele cauze ale malnutriției la copii sub 5 ani (WHO,2024[1]).

Șocul hipovolemic reprezintă cea mai frecventă complicația a diareei la copii și un factor major de morbiditate și mortalitate, deși deseori rămâne subestimat. În contextul bolii diareice acute, hipovolemia rezultată din pierderile masive de lichide și electroliți care poate evolua rapid către hipoxie și ischemie tisulară ireversibilă, dacă nu este recunoscută și tratată precoce. Deși incidența globală a gastroenteritei acute (AGE) a scăzut moderat datorită îmbunătățirii condițiilor de igienă, accesului la apă potabilă calitativă și introducerii vaccinului antirotavirus, povara bolii rămâne considerabilă, cu aproximativ două miliarde de episoade anual. Copiii din Africa subsahariană și Asia de Sud sunt cei mai afectați, iar malnutriția contribuie suplimentar la severitatea evoluției. Anual în Republica Moldova se înregistrează între 16 și 20 de mii de cazuri de boli diareice acute, inclusiv până la 10 decese. În structura morbidității, în 75% din cazuri predomină copiii.

Rehidratarea orală reprezintă tratamentul de bază al deshidratării; totuși, pentru formele moderate-severe, sunt necesare fluide administrate oral, prin sondă nazogastrică sau intravenos. Ghidurile internaționale recomandă rehidratarea intravenoasă standard sau rapidă în deshidratarea severă, dar există controverse privind siguranța rehidratării rapide, în special după rezultatele studiului FEAST(The Fluid Expansion As Supportive Therapy)[2,3,4,5,6], care a asociat terapia intravenoasă cu bolusuri rapide de fluide cu o mortalitate mai mare la copiii cu boli febrile severe. Deși copiii cu deshidratare severă provocată de gastroenterocolită acută nu au fost incluși

în acest studiu, îngrijorările privind corectarea agresivă a deficitului hidroelectrolitic persistă. Un obstacol major în managementul optim al șocului hipovolemic îl reprezintă evaluarea inexactă a gradului de deshidratare, deoarece semnele clinice sunt adesea nespecifice, iar scalele utilizate în practica curentă au o sensibilitate și specificitate neprecisă. În acest context, îmbunătățirea strategiilor de diagnostic, reevaluarea protocoalelor și adoptarea unei abordări individualizate pentru rehidratare sunt esențiale. Cercetarea suplimentară este necesară pentru clarificarea semnelor clinice potrivite evaluării dishidratării individuale pentru optimizarea tratamentului, în scopul reducerii mortalității asociate șocului hipovolemic la copil.

Scopul lucrării. Lucrarea urmărește identificarea criteriilor clinice precoce, precise, sigure și rapide pentru detectarea deshidratării și a șocului hipovolemic la copiii cu boală diareică acută. De asemenea, se dorește analiza relevanței clinice a semnelor existente și propunerea celor mai predictive elemente ce ar putea îmbunătăți scorurile clinice utilizate în prezent.

Metode. Studiul are un design retrospectiv analitic. Au fost analizate datele clinice ale copiilor internați cu diagnosticul de boală diareică acută. Din acestea, 41 au îndeplinit criteriile de includere, respectiv prezența deshidratării moderate/severe cu semne de șoc hipovolemic. Pentru actualizarea datelor științifice, selectarea semnelor clinice coerente au fost revizuite peste 110 de articole de specialitate din surse medicale deschise și baze de date internaționale. Au fost analizate 37 de semne clinice asociate deshidratării și șocului hipovolemic, evaluându-se frecvența, relevanța și corelația lor cu severitatea tabloului clinic. În lucrarea a fost utilizate doar 10 semne clinice cele mai specifice.

Rezultate. Analiza bibliografică a evidențiat modul actual de evaluarea clinică a deshidratării. Scalele actuale de deshidratare validate pot ajuta la evaluarea mai obiectivă a prezentărilor versatile ale deshidratării. Majoritatea acestora ilustrează semne clinice care pot fi evaluate ușor și rapid, ceea ce poate facilita stratificarea pacienților în categorii de deshidratare. Există trei scale clinice concepute pentru a estima severitatea deshidratării la copiii sub 5 ani: scala Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) (Tabelul 1), scala Gorelick(Tabelul 2) și scala de deshidratare clinică CDS (Tabelul 3) [2,3,4,5,6].

Tabelul 1. Scala OMS pentru deshidratare la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 5 ani

Caracteristici	Fără deshidratare	Deshidratare moderată (> 1 semn)	Deshidratare severă (>1 semn)
Vigilență	Bine, alert	Iritabil sau somnoros	Letargic sau slab receptiv
Ochii	Normali	Înfundați	Înfundați
Setea	Bea în mod normal	Bea lacom	Nu poate bea
Turgescența pielii	Revine rapid	Revine lent (>2 s)	Revine foarte încet (>2 s)

Tabelul 2. Scala Gorelick pentru deshidratare la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 5 ani

Caracteristici	Deshidratare nulă sau minimă	Deshidratare moderată până la severă
Aspectul general	Alert, conștient	Neliniștit, letargic, inconștient
Reumplerea capilară	Normală	Prelungită sau minimă
Lacrimi	Prezente	Absente
Membrane mucoase	Umede	Uscate, foarte uscate

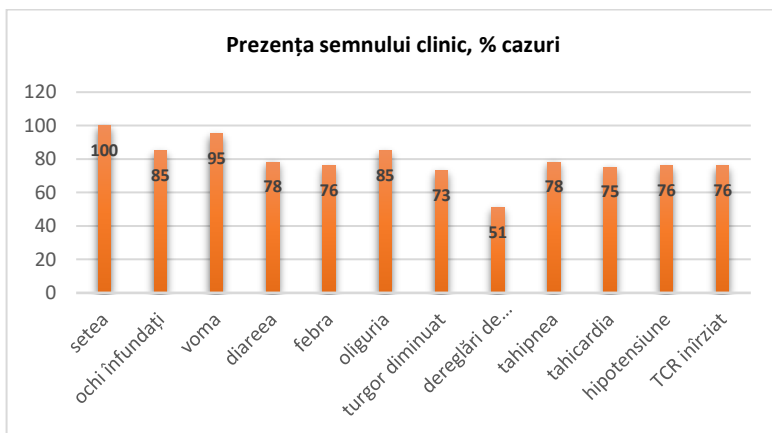
Scoring: ≥ 2 semne clinice indică $\geq 5\%$ pierdere de greutate corporală față de valoarea inițială (deshidratare moderată) și ≥ 3 semne clinice indică $\geq 10\%$ pierdere de greutate corporală față de valoarea inițială (deshidratare severă). Prezența a două sau mai multe dintre aceste semne a avut o sensibilitate de 79% și o specificitate de 87% în precizarea deshidratării 5%.

Tabelul 3. Scala de deshidratare clinică (CDS) pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 3 ani

Caracteristici	Scor de 0	Scor de 1	Scorul 2
Aspectul general	Normal	Însetat, neliniștit sau letargic, dar iritabil când este atins	Somnolent, moale, rece, transpirat ± comatos
Ochii	Normali	Ușor înfundați	Foarte înfundați
Gura și limba	Umede	Lipicioase	Uscate
Lacrimi	Prezente	Scăzute, rar	Absente

Utilizarea unor instrumente comune pentru evaluarea și aprecierea deshidratării ar fi mai utilă în practica de zi cu zi. Dovezile consistente susțin CDS, care este mai util și mai ușor de utilizat în evaluarea deshidratării. Această scală în combinație cu alte criterii ar trebui utilizată pentru a ghida intervențiile medicale adecvate în cazuri individuale. Scalele clinice de deshidratare sunt imprecise și au o valoare diagnostică limitată la copiii cu gastroenterită. Ca test de screening al deshidratării, semnele clasice sunt moderat sensibile. Clasificarea deshidratării în absentă, moderată și severă este recomandată de OMS și alte ghiduri, protocoale.

Din cele 100 de fișe analizate, 41 au corespuns criteriilor de includere. La acești pacienți au fost identificate multiple semne clinice prezente în deshidratarea moderată/severă și în șocul hipovolemic. Analiza a evidențiat: peste 20 de semne clinice care necesită studiere suplimentară pentru validare, iar 10 semne au importanță clinică majoră, care sunt prezente în peste 70% dintre cazuri și demonstrează potențial mare pentru includerea în scorurile actuale de evaluare. Semnele cele mai predictive identificate includ: setea(100% cazuri); ochi înfundați/adânciți(85% cazuri); voma (95%cazuri); diareea (78%cazuri); oligurie/anurie(85%cazuri); febra și intoxicația (76%cazuri); turgor cutanat scăzut (73%cazuri); alterarea statusului mental (51%cazuri); tahipnee (78%cazuri); tahicardie (75%cazuri); tensiunea arterială - hipotensiune (76%cazuri); timp de reumplere capilară prelungit TCR (76 %cazuri) etc.

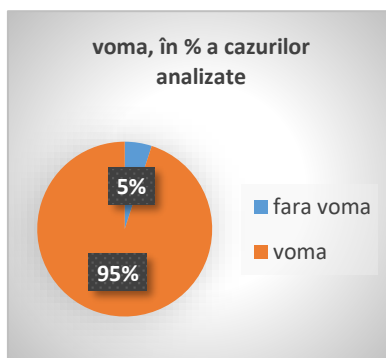
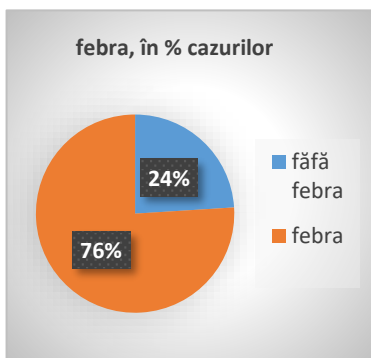


Aceste rezultate susțin necesitatea actualizării criteriilor clinice standardizate pentru identificarea rapidă a riscului vital.

Conștienta. Dereglări de perfuzie cerebrală a fost semnul clinic în cazul 21 pacienți (51%). Majoritatea pacienților a fost somnolenți și apatici.

Setea. Setea a fost semnul clinic în cazul a 41 pacienți (100%). Sensibilitatea acestui simptom depindea de pierderile de lichide și gravitatea pacientului, de la nesemnificativă până la sete majoră.

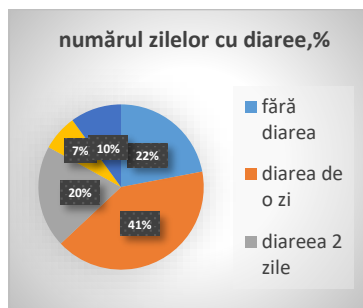
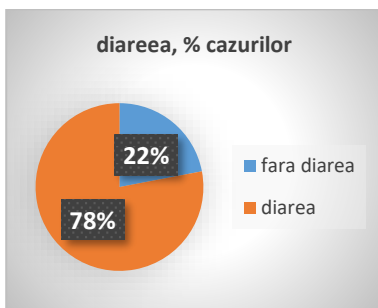
Ochi înfundați. Ochi înfundați a fost semnul clinic în cazul 35 pacienți (85%). Specificitatea acestui simptom depindea de pierderile de lichide și gravitatea pacientului, de la nesemnificativă până la majoră.



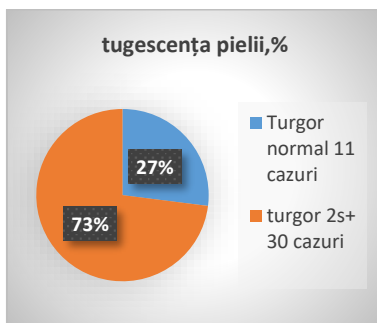
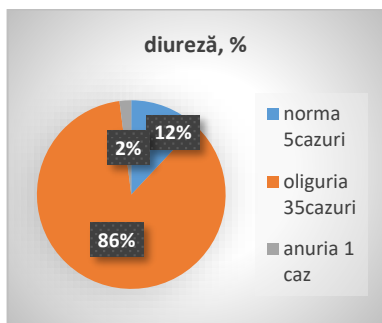
Voma a fost semnul clinic în cazul 39 (95,12%) pacienți. Voma absentă la 2 pacienți (4,88%), cu deshidratare survenită prin diaree. Numărul de vome

mediu pe zi – 8,36, minimum 1 voma, maxim 20 pe zi. La 17 pacienți (41%) voma a fost prezentă de la 0 până la 5 ori pe zi, la 7 pacienți (17%) voma de 6-9 ori pe zi, la 13 pacienți (32%) -10-15 vome pe zi și 4 pacienți(10%) a prezentat 16-20 vome pe zi si mai mult (voma incoercibilă). Prezența vomei în zile a fost minim 1 zi, maximum 3 zile, în mediu 1,4 zile. Voma a durat 1 zi la 26 pacienți(63%), 2 zile la 8 pacienți(20%) și maximum 3 zile a persistat voma la 5 pacienți(12%).

Scaunul/Diareea. Scaunul diareic a fost absent la 9 pacienți (22%). Diareea a fost semnul clinic la 32 pacienți (78%). Scaunele patologice s-au caracterizat prin consistența lichidă, de culoare galben deschis, galben, cafeniu deschis, verde și sangvinolent. Numărul de scaun în mediu pe zi – 4,27, maxim -18. La 18 pacienți (44%) sa înregistrat de la 1 până la 5 scaune patologice pe zi, la 7 pacienți(17%) – 6-9 scaune pe zi, la 6 pacienți (15%) sa constatat 10-15 scaune pe zi, iar la 1 pacient (2%) a fost 18 scaune patologice pe zi. Durata medie de prezența a scaunului patologic 1,4 zile, maxim 4 zile. 17 pacienți (41%) au avut diareea timp de o zi, 8 pacienți(20%) diareea a durat 2 zile, la 3 pacienți (7%) diareea a persistat 3 zile, iar 4 pacienți(10%) a avut scaune lichide timp de 4 zile. 9 pacienți(22%) nu au prezentat scaune patologic. La 29 pacienți (70%) scaunul a fost lichid, 11 pacienți (27%) scaunul a fost cu mucozități, 1 pacient(2%) a avut sânge în scaun.



Diureză (normală, oligurie, anurie) Oliguria este un indicator clinic important a deshidratării, iar anuria poate fi semn clinic de șoc cu insuficiență renală. Diureza normala a fost doar la 5 pacienți (12%), oligurie a fost stabilită la 35pacienți (86%), anuria la 1 pacient (2%).



Semne cutanate (pielea palidă, acrocianotică, uscată, extremitățile reci, turgescența scăzută a pielii). Paliditatea este semn general a stării grave, endotoxicozei și a șocului. Pielea uscată denota faptul ca deshidratarea severă și șocul hipovolemic dezechilibrează mecanismele de termoreglare, perfuzie periferică și poate fi bun criteriu obiectiv în completarea altor semne clinice specifice în scala de determinare a gravității deshidratării și șocului hipovolemic. Această este foarte informativă la copii mici. Răcirea extremităților ne orientează spre hipotenziune și dereglărilor de microcirculație, ce se confirmă prin simptomul de reumplerea capilară.

Scăderea turgescenței pielii este un semn clinic caracteristic deshidratării moderate și severe. În deshidratare se observă întârzierea revenirii plicii cutanate mai mult de 2 secunde, în cazurile severe cu mult depășește acest timp. În studiul nostru 11 pacienți (27%) plica cutanată a revenit până la 2 secunde, în 30 cazuri (73%) a depășit 2 secunde și a confirmat prezența deshidratării pacienților.

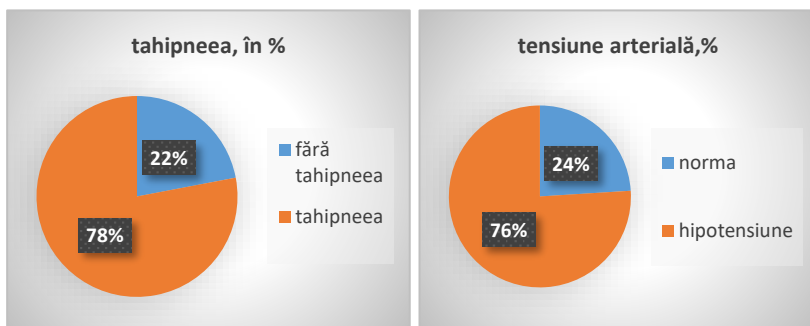
Respirația. În lotul nostru se observă tahipneea (devierea de la norma de vârstă) la 32 pacienți (78%). La 9 pacienți (22%) respirația în limitele 15-20 respirații pe minut, la 9 pacienți (22%) în limitele 21-25 respirații pe minut, 22 pacienți (54%) cu tahipnee 26-30 respirații pe minut, la un pacient tahipnee a înregistrat cifre până la 36 respirații pe minut. Tahipneea în bolile diareice acute și deshidratare apare din câteva motive importante:

-*Acidoză metabolică* În deshidratarea moderată/severă, organismul pierde lichide și electroliți (kaliu, natriu) - apare acidoza metabolică. Pentru a compensa, copilul începe să respire mai frecvent pentru a elimina CO₂;

-*Hipovolemie cu hemoconcentrație.* Ca urmare hipovolemiei inima pompează mai dificil - organismul încearcă să îmbunătățească oxigenarea

prin respirații fregvente. Tahipneea ca semn a șocului hipovolemic incipient compensator;

-*Febră*. Uneori deshidratarea este însoțită de febră cauzată de agenți infecțioși . Febra crește rata respiratorie ca mecanism compensator.



Tensiunea arterială medie (TAM) reprezintă presiunea medie în artere pe parcursul unui ciclu cardiac complet și se calculează în milimetri coloană de mercur (mm/Hg) Formula: $TAM = \text{Tensiunea diastolică} + [(\text{Tensiunea sistolică} - \text{Tensiunea diastolică})/3]$. Tensiune arterială medie este un indicator clinic important și informativ al perfuziei organelor. Hipotensiunea este unul din semnele clinice de hipovolemie, precum și a progresării șocului. La 10 (24%) pacienți TAM a fost în norma, la 31 pacienți (76%) a fost înregistrată hipotensiunea.

Pulsul(PS) este un indicator clinic important, iar tahicardia este semn clinic care apare în scăderea tensiunii arteriale - hipotensiunii și șocului, febrei și sindromului toxiinfecțios etc. Pulsul împreună cu tensiunea arterială sunt semne clinice măsurabile și veridice în hipovolemie. În lotul studiat tahicardia compensatorie s-a depistat la 75% copii.

Timpul de reumplere capilară (TCR) este un indicator al microcirculației adecvate. Un timp normal este mai mic de 2 secunde, în timp ce un timp de reumplere capilară întârziat indică prezența șocului (mai mult de 3 secunde). TCR întârziat s-a depistat în 76% din cazuri.

Sindromul toxic. Sindromul toxic în diareea acută reprezintă ansamblul manifestărilor sistemice cauzate de toxine bacteriene, febră înaltă și afectare circulatorie. Este un indicator de gravitate severă și necesită evaluare și tratament rapid. Sindromul toxic în diareea acută include:

-*Febră înaltă* (de obicei > 39°C, sugerează infecții bacteriene invazive (Shigella, Salmonella, Campylobacter, E. coli enteroinvaziv);

-*Alterarea stării generale:* copil apatic, somnolent, refuz alimentar, lipsa interesului pentru mediu iritabilitate sau letargie;

-*Semne de afectare circulatorie* (tegumente palide sau marmorate, extremități reci;

-*Semne neurologice*(oboseală accentuată, confuzie, apatie în cazuri grave: obnubilare sau precomă - acestea sunt consecința encefalopatiei, toxinemiei și hipoxiei cauzată de hipoperfuzia cerebrală);

-*Tulburări digestive severe* (vărsături repetate, scaune frecvente, eventual cu mucus sau sânge, care intensifică rapid deshidratarea);

În lotul nostru 22 copii (54% cazuri) au prezentat sindrom toxic.

Sindromul abdominal în diareea acută se referă la totalitatea manifestărilor abdominale care apar în cadrul diareei acute, indiferent de etiologie (virală, bacteriană, parazitară). Durerea abdominală (colicile abdominale) în deshidratare cauzată de boală diareică acută poate fi cu frecvență și intensitate variabilă. Cel mai frecvent această durere este difuză sau periombilicală , cauzată de hipermotilitatea intestinală și iritația mucoasei evacuarea scaunului, greață și vărsături. Balonarea abdominală apare prin fermentația carbohidraților și tulburărilor de absorbție, mai accentuată în infecțiile virale (ex: rotavirus ,norovirus). Meteorismul ca rezultat al motilității crescute și al digestiei insuficiente, poate provoca disconfort abdominal. Tenesmele (senzație de defecație incompletă)provocate de infecțiile bacteriene (Shigella, Campylobacter) sunt semne clinice care demonstrează prezența colitei. În diareea provocată de Shigella scaunele sunt, frecvente, nedigerate, apoase, abundente, uneori explozive, pot conține mucus sau sânge. Aceste scaune lichide provoacă crize dureroase cu caracter colicativ, determinate de contracțiile intense ale intestinului care se repetă la intervale scurte, cece necesită diferențierea diagnozei de abdomen acut(ocluzie, invaginație intestinală).

În cazul studiului și lotului examinat sindromul abdominal a fost prezent în 30% cazuri (la 12 copii) și a fost atât de exprimat încât a fost necesar consultul chirurgului pentru excluderea patologiei chirurgicale.

Concluzii: Șocul hipovolemic prin deshidratare în bolile diareice acute la copii reprezintă o afecțiune frecventă, cu risc vital semnificativ, adesea subestimată. Evaluarea clinică promptă a copilului cu boală diareică acută și tratamentul dereglărilor hidro-electrolitice precoce sunt esențiale pentru prevenirea complicațiilor severe – șocul hipovolemic. Semnele clinice

identificate în acest studiu setea (100%), voma(95%), ochi înfundați și oliguria (85%), diareea și tahipneea (78%), febra, TCR întârziat și hipotensiune(76%), tahicardia(75%), turgor deminuat (73%) și dereglări de conștiința (51%) pot contribui la îmbunătățirea scorurilor de evaluare existente și la creșterea acurateței diagnostice. Este necesară continuarea cercetărilor pentru validarea acestor criterii și integrarea lor în ghidurile clinice moderne.

Cuvinte cheie: deshidratare, diaree acută la copil, criterii clinice de evaluare, șoc hipovolemic.

Bibliografie:

1. World Health Organization. 3 Diarrhoea and dehydration. In: Manual for the Health Care of Children in Humanitarian Emergencies. Geneva: World Health Organization; 2008. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143745/>
2. Elizabeth C. George¹, Sarah Kiguli, Peter Olupot Olupot , Robert O. Opoka , Charles Engoru , Samuel O. Akech , Richard Nyeko , George Mtove , Ayub Mpoya , Margaret J. Thomason , Jane Crawley, Jennifer A. Evans⁸ , Diana M. Gibb¹ , Abdel G. Babiker¹ , Kathryn Maitland and A. Sarah Walker. Mortality risk over time after early fluid resuscitation in African children. George et al. Critical Care (2019) 23:377 <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2619-y>.
3. World Health Organization. The Treatment of Diarrhoea. A Manual for Physicians and Other Senior Health Care Workers. 4th rev ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2005. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241593180.pdf>
4. Gorelick M, Shaw K, Murphy K. Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children. Pediatrics. 1997;(5):e1-e6
5. Parkin PC, Macarthur C, Khambalia A, Goldman RD, Friedman JN. Clinical and laboratory assessment of dehydration severity in children with acute gastroenteritis. Clinical Pediatrics. 2010;49:235-239
6. Pringle K, Shah SP, Umulisa I, et al. Comparing the accuracy of the three popular clinical dehydration scales in children with diarrhea. International Journal of Emergency Medicine. 2011;4:58. DOI: 10.1186/1865-1380-4-58
7. Walker CL, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, O'Brien KL, Campbell H, Black RE. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. Lancet. 2023;381(9875):1405–16.
8. Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, Nasrin D, Farag TH, Panchalingam S, Wu Y, Sow SO, Sur D, Breiman RF, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the global enteric multicenter study, GEMS): a prospective, case-control study. Lancet. 2013;382(9888):209–22.
9. European Society for Pediatric Gastroenterology H, nutrition, European Society for Pediatric Infectious D: European Society for Pediatric Gastroenterology, hepatology, and nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based

- guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):132–52.
10. Guarino A, Dupont C, Gorelov AV, Gottrand F, Lee JK, Lin Z, Lo Vecchio A, Nguyen TD, Salazar-Lindo E. The management of acute diarrhea in children in developed and developing areas: from evidence base to clinical practice. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(1):17–26.
 11. Mackenzie A, Barnes G, Shann F. Clinical signs of dehydration in children. *Lancet.* 1989;2(8663):605–7.
 12. Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS. Is this child dehydrated? *JAMA.* 2004;291(22):2746–54.
 13. Maitland K, George EC, Evans JA, Kiguli S, Olupot-Olupot P, Akech SO, Opoka RO, Engoru C, Nyeko R, Mtove G, et al. Exploring mechanisms of excess mortality with early fluid resuscitation: insights from the FEAST trial. *BMC Med.* 2013;11:68.
 14. Freedman SB, Parkin PC, Willan AR, Schuh S. Rapid versus standard intravenous rehydration in paediatric gastroenteritis: pragmatic blinded randomised clinical trial. *BMJ.* 2011;343:d6976.
 15. Nager AL, Wang VJ. Comparison of ultrarapid and rapid intravenous hydration in pediatric patients with dehydration. *Am J Emerg Med.* 2010;28(2):123–9.
 16. Azarfar A, Ravarshad Y, Keykhosravi A, Bagheri S, Gharashi Z, Esmaeili M. Rapid intravenous rehydration to correct dehydration and resolve vomiting in children with acute gastroenteritis. *Turk J Em Medicine.* 2014;14(3):111–4.
 17. Mbevi G, Ayieko P, Irimu G, Akech S, English M. Clinical Information Network a: prevalence, aetiology, treatment and outcomes of shock in children admitted to Kenyan hospitals. *BMC Med.* 2016;14(1):184.
 18. Toaimah FH, Mohammad HM. Rapid intravenous rehydration therapy in children with acute gastroenteritis: a systematic review. *Pediatr Emerg Care.* 2016;32(2):131–5.
 19. R A Giannella. Pathogenesis of acute bacterial diarrheal disorders PMID: 7013673 DOI: 10.1146/annurev.me.32.020181.002013
 20. Michael J. Hobson1, and Ranjit S. Chima Pediatric Hypovolemic Shock. *The Open Pediatric Medicine Journal*, 2013, 7, (Suppl 1: M3) 10-15
 21. Thomas NJ, Carcillo JA. Hypovolemic shock in pediatric patients. *New Horiz* 1998; 6(2): 120-9.
 22. Glass RI, Lew JF, Gangarosa RE, LeBaron CW, Ho MS. Estimates of morbidity and mortality rates for diarrheal diseases in American children. *J Pediatr* 1991; 118(4 Pt 2): S27-33.
 23. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C, Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: Oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR—Recommendations and Reports.* 2003;52(RR-16):1-16
 24. Colletti JE, Brown KM, Sharieff GQ, Barata IA, Ishimine P. The management of children with gastroenteritis and dehydration in the emergency department. *The Journal of Emergency Medicine.* 2010;38:686-698
 25. Gorelick M, Shaw K, Murphy K. Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children. *Pediatrics.* 1997;(5):e1-e6

26. Parkin PC, Macarthur C, Khambalia A, Goldman RD, Friedman JN. Clinical and laboratory assessment of dehydration severity in children with acute gastroenteritis. *Clinical Pediatrics*. 2010;49:235-239
27. Pringle K, Shah SP, Umulisa I, et al. Comparing the accuracy of the three popular clinical dehydration scales in children with diarrhea. *International Journal of Emergency Medicine*. 2011;4:58. DOI: 10.1186/1865-1380-4-58
28. Falszewska A, Dziechciarz P, Szajewska H. Diagnostic accuracy of clinical dehydration scales in children. *European Journal of Pediatrics*. 2017;176:1021-1026. DOI: 10.1007/s00431-017-2942-8
29. Vega RM, Avner JR. A prospective study of the usefulness of clinical and laboratory parameters for predicting percentage of dehydration in children. *Pediatric Emergency Care*. 1997;13:179-182
30. Yilmaz K, Karabucuoglu M, Citak A, Uzel N. Evaluation of laboratory tests in dehydrated children with acute gastroenteritis. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2002;38:226-228
31. Canavan A, Arant BS. Diagnosis and management of dehydration in children. *American Family Physician*. 2009;80(7):692-696
32. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Management of Acute Diarrhea after a Disaster. 2014. Available from: <https://www.cdc.gov/disasters/disease/diarrheaguidelines.html>
33. American Academy of Pediatrics. Statement of endorsement: Managing acute gastroenteritis among children; oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *Pediatrics*. 2004;114:507. DOI: 10.1542/peds.114.2.507
34. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis: Diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years. In: *Clinical guideline*. Vol. 84. 2009. Available from: www.nice.org.uk/guidance/cg84
35. Fleisher GR, Ludwig S, Henretig FM. *Textbook of Pediatric Emergency Medicine: Shock*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006
36. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition/european society for pediatric infectious diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014;59(1):132-152.
37. Sujit K. Bhattacharya, *Perspective of Recent Advances in Acute Diarrhea*, Publisher, IntechOpen, 2020; ISBN, 1789853567, 9781789853568.

INTOXICAȚIE ACUTĂ SEVERĂ CU ETILENGLICOL CU EVOLUȚIE OLIGOANURICĂ: ABORDARE TERAPEUTICĂ PRIN EPURARE EXTRACORPORALĂ COMBINATĂ (PF + HD) LA ADOLESCENT. CAZ CLINIC.

Postolache S.^{1,2}, Gudumac E.^{2,5,6}, Ceban E.^{3,6}, Bernic J.^{2,5,6},
Solange Tamara Roșu^{7,8}, Bașli-Seleznirov A.^{1,2}, Secu V.^{1,2},
Ciobanu A.^{1,2}, Beresteanu C.^{1,2}, Ciuntu A.^{4,6}

¹ Secția Dializă copii, metode extracorporale și toxicologie, IMSP IMȘIC.

² Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică
„Natalia Gheorghiu”,

³ Catedra de Urologie și nefrologie chirurgicală,

⁴ Departament Pediatrie,

⁵ Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică
„Natalia Gheorghiu”,

⁶ USMF „Nicolae Testemițanu”.

⁷ Universitatea de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa” Iași, România.

⁸ Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Sfânta Maria” Iași, România.

Summary

Ethylene glycol poisoning represents a contemporary medico-social problem, frequently encountered in cases of voluntary or accidental ingestion. After ingestion, ethylene glycol is metabolized in the liver by alcohol dehydrogenase into highly toxic metabolites, such as glycolic acid and oxalic acid. The clinical course progresses through three successive stages: the first, **neurological phase** (0–12 hours), is characterized by dizziness, nausea, vomiting, drowsiness, and occasionally seizures or coma. The second, **cardiopulmonary phase** (12–24 hours) is characterized by tachycardia, hypertension or hypotension, compensatory tachypnea, and pulmonary edema. Consequently, the third, **renal phase** (24–72 hours) manifests with oliguria, anuria, hematuria, and acute renal failure. The diagnosis is based on a thorough medical history, severe metabolic acidosis in arterial blood gas analysis, and toxicological confirmation. Treatment includes administration of the antidote (fomepizole or ethanol), correction of metabolic imbalances, and early hemodialysis, with the prognosis depending on the dose ingested and the promptness of the intervention. The given article describes a clinical case of acute pediatric ethylene glycol poisoning, the stages of diagnosis and

treatment, depending on the clinical and paraclinical manifestations that appeared over time.

Keywords: *Ethylene glycol, poisoning, toxic metabolites, hemodialysis*

Rezumat

Intoxicația cu etilenglicol reprezintă o problemă medico-socială contemporană, frecvent întâlnită în cadrul ingestiei voluntare sau accidentale. După ingestie, etilenglicolul este metabolizat hepatic prin acțiunea alcool-dehidrogenazei în metaboliți extrem de toxici, precum acid glicolic și acid oxalic. Tabloul clinic evoluează în trei etape successive: prima fază, **neurologică** (0–12 ore), se caracterizează prin amețeli, greață, vărsături, somnolență și, uneori, convulsii sau comă. Faza a doua, **cardiopulmonară** (12–24 ore), se descrie prin tahicardie, hipertensiune sau hipotensiune, tahipnee compensatorie și edem pulmonar. Prin urmare, a treia fază, **renală** (24–72 ore), se manifestă prin oligurie, anurie, hematurie și insuficiență renală acută. Diagnosticul are la bază anamneza amănunțită, acidoza metabolică severă în EAB și confirmarea toxicologică. Tratamentul include administrarea antidotului (fomepizol sau etanol), corectarea dezechilibrelor metabolice și hemodializă precoce la prezența anuriei, a creatinemiei-697 mmol/l, uremiei-27 mmol/l, prognosticul depinzând de doza ingerată și de rapiditatea intervenției. Articolul dat descrie un caz clinic de intoxicație acută pediatrică cu etilenglicol, etapele de diagnostic și tratament, în dependență de manifestările clinic-paraclinice apărute în dinamică.

Cuvinte cheie: *Intoxicație, etilenglicol, metaboliți toxici, hemodializă*

Introducere. Intoxicațiile acute, preponderent cele accidentale, continuă să reprezinte o cauză principală a morbidității și mortalității la copii. În ultimele decenii incidența intoxicațiilor la pacienții pediatriei a crescut, fapt ce necesită cercetări extinse prin perfecționarea tehnicilor de diagnostic și tratament.

Conform datelor din literatură, una din cauzele principale ale intoxicației cu etilenglicol este ingerarea atât a soluțiilor de uz tehnic, cât și a etilenglicolului ca surogate ale băuturilor alcoolice, plasând cele cu etilenglicol pe locul doi datorate substanțelor tehnice. În ultimele trei decenii incidența intoxicațiilor cu substanțe chimice de uz tehnic, a crescut datorită accesibilității la aceste substanțe, vigelenței în diagnostic, cât și perfecționarea metodelor de diagnostic și de tratament.

Etilenglicolul (EG) este un alcool toxic, incolor, ce se găsește în antigel, în lichidul de frână, ca stabilizator în agenții spumanti, solvenți. Datorită gustului dulce, copiii sunt predispuși să-l consume în cantități mari, rezultând intoxicații accidentale [4,6].

Conform raportului Centrului de control al intoxicațiilor din SUA, au fost raportate 6036 de apeluri legate de EG, dintre care 586 au prezentat cel puțin efecte clinice moderate și 30 au dus la deces [1].

Principalii metaboliți toxici sunt acidul glicolic, care asociază o acidoză importantă, cât și acidul oxalic, care prin legare de calciu duce la formarea de cristale de oxalat de calciu, iar depunerea acestor cristale în diverse organe și explică afectarea multisistemică. Precipitarea oxalatului de calciu la nivelul renal poate determina necroza epiteliului tubular, cu scăderea filtrării glomerulare și apariția insuficienței renale [10].

Este confirmat, că metabolismul EG are loc preponderent în ficat, unde alcool dehidrogenaza (ADH) o transformă în glicolaldehidă. Ulterior, aldehyd dehidrogenaza (ALDH) transformă glicolaldehida în glicolat, iar glicolatul este transformat în continuare în acid glioxilic, care este metabolizat de lactat dehidrogenază (LDH-5) în oxalat - principalul compus responsabil pentru toxicitatea EG [5,6].

Intoxicația cu etilen glicol (EG) este asociată cu o probabilitate crescută de dezvoltare a insuficienței renale acute (IRA). [3,9]

Conform literaturii de specialitate, nivelul minim de EG care a cauzat simptome toxice a fost de 22 mg/dl, cu o valoare a deficitului anionic > 10 mmol/l. Intoxicația cu EG poate duce la afectare renală (RAF) și, în unele cazuri neglijate, la decese, deci dacă nu sunt tratate ținut și corect. Cea mai eficientă abordare a intoxicației cu EG a fost terapia cu antidot cu fomepizol, care poate fi combinată cu măsuri paliative, cum ar fi bicarbonatul de sodiu, soluția salină normală și hemodializa, ajustate la manifestările clinice existente [2,8,11].

Astfel, pacienții cu intoxicațiile date, trebuie să fie supuși evaluării multidisciplinare, fiind inventariați predictorii anamnestici, cei fizici, de laborator, imagistici etc. Cercetările arată că accesibilitatea și lipsa de conștientizare a populației cu privire la proprietățile toxice ale etilenglicolului, prezintă unul din factorii de risc al intoxicațiilor la consumul lor intern.

Cercetările din domeniu arată, că manifestările clinice ale intoxicației cu etilenglicol evoluează în cel puțin în trei etape succesive: prima etapă care

include depresia SNC (faza narcotică), a doua - afectarea toxică a cordului și a sistemului bronhopulmonar, urmate de cea a ficatului, rinichilor cu instalarea treptată a acidozei metabolice severe și a insuficienței renale acute.

Conform mecanismelor patologice, în evoluția intoxicației date se dezvoltă toxicitatea neurologică, cardiovasculară, respiratorie, hepatică, renală deci multiorganică [6,7].

Particularitățile tratamentului, prognosticul vital este dependent de vârsta pacientului, cantitatea toxicului ingerat, precocitatea consumării, de calitatea diagnosticului și tratamentului. Respectarea protocoalelor clinice ale managementului medical, atât la etapă de prespital, cât și în serviciul specializat, contribuie la reducerea cazurilor de deces. Totuși, toate prevederile obligatorii ale indicațiilor, avantajele, dezavantajele lor necesită un studiu extins, apreciere adecvată cu aplicare în practică ale rezultatelor cercetărilor date [2,6,8]. În Republica Moldova nu există un PCN dedicat intoxicației cu etilenglicol. În practică, pentru cazuri acute se poate apela la linia de suport TOXAPEL sau la serviciile medicale de urgență pentru conduită toxicologică imediată, prin aplicarea recomandărilor ghidurilor internaționale recunoscute.

Scopul. Elucidarea caracteristicilor clinice și paraclinice prin descrierea unui caz de intoxicație acută cu etilenglicol, la un pacient, rezolvat cu succes.

Material și metode. Se prezintă cazul clinic al unui pacient în vârstă de 17 ani, spitalizat în secția Dializă copii, metode extracorporale și toxicologie IMSP IMȘIC, pentru evaluarea clinico-paraclinică și stabilirea diagnosticului clinic.

Rezultate. Raportul de caz este prezentat în formă anonimă, fără date de identificare ale pacientului, motiv pentru care nu este necesară aprobarea Comisiei de Etică. Datele clinice au fost utilizate exclusiv în scop științific, cu respectarea confidențialității.

Caz clinic: Pacient în vârstă de 17 ani, se internează în martie 2024, în secția Dializa copii. Metode extracorporale și toxicologie. IMSP IMȘIC, cu diagnosticul de: Coma gr I-II. Intoxicație acută, enterală, accidentală, la domiciliu cu o substanță chimică de geneză necunoscută. Faza somatogenă. Acidoză metabolică severă decompensată. Risc de edem cerebral.

Anamneza bolii: Menționăm, că părinții prezentau semne concludente ale unui posibil consum de alcool, ceea ce nu ne permitea de a colecta datele anamnestice, cât și antecedentele personale, patologice. Am constatat, că pacientul a fost găsit la domiciliu pe 24.03.24 la ora 13:00 fiind în stare

somnolentă și având în preajma sa un pet cu o soluție de culoare roză. Tatăl copilului a aruncat petul și, ca urmare caracterul soluției date nu a fost stabilit. În orele care au urmat, pacientul nu a mai reacționat la stimuli, nu se trezea. În urma solicitării serviciului de urgență 112, pacientul a fost transferat la IMSP IMȘIC – DMU, la ora 21:29, unde a fost inițiată acordarea asistenței medicale de urgență și evaluarea clinico-paraclinică. Mai apoi, la orele 00:42 copilul a fost transferat în stare extrem de gravă cu pericol pentru viață, în secția Dializă pentru copii, metode extracorporale și toxicologie, cu diagnosticul clinic: coma cerebrală gr. I-II, GCS 6-7p, acidoză metabolică severă decompensată. Astfel, istoricul bolii a avut o durată de circa 48 h, cu debut insidios și creșterea progresivă a afectării multiorganice.

Anamneza bolii: Pacientul dat se afla sub monitorizarea medicului psihiatru, cu diagnosticul: Retard mental sever. Sindrom hiperdinamic. Atrofie cerebrală, având grad I de invaliditate. **Examenul fizic.** T- 36,3; FR 26/min; FCC 130/min; TA 145/84mmHg; SpO2 100% la FiO2-0,3.AVPU (U), periodic cu excitație psihomotorie, nu răspundea la stimuli externi. Starea generală a copilului era extrem de gravă cu pericol pentru viață, sopor-coma I, vome absente. Tegumentele pale-icterice. Mucoase vizibile lucioase, curate. Pulmonar - respirație veziculară bilateral, raluri absente. Tahipneic. Zgomote cardiace ritmice, sonore, atenuate, tahicardice.

Abdomenul moale, obisnuit, indolor, palpabil. Diureza pe SU prezentă, 200 ml, cu sedimente urinare.

Examinări paraclinice.

Tabelul 1. Echilibrul acido-bazic

	Norma	24.03.2024	25.03.2024	26.03.2024	26.03.2024
- sO _{2c}	95 - 98 · %	57,0	99.00	78,0	-
Na ⁺	135 - 145 · mmol/l	141,0	143.00	142,0	137,0
K ⁺	3.5 - 5.1 · mmol/kg	5,14	5.10	4,6	3,77
Ca ⁺ l	1.13 - 1.32 · mmol/l	1,31	1.30	1,2	1,14
Glucoza	3.89 - 5.83 · mmol/l	7,4	8.60	6,7	5,9
Cl	98 – 106 mmol/l	114,0	116.10	114,0	117,0

	Norma	24.03.2024	25.03.2024	26.03.2024	26.03.2024
Lact	0.9 - 1.9 · mmol/l	0,5	>20.0	1,6	1,2
ctBil	13.5 - 18.0 · g/l		43.00	59,0	7,0
HCO3	22 - 28 · mmol/l	8,16	7.20	16,8	14,5
BEecf	-1 - 1 · mmol/l	-21,8	-21.60	-10,7	-9,6
pCO2	35 - 45 · mmHg	26,3	20.10	38,1	28,7
pH	7.35 - 7.45 · unit	7,09	7.16	7,24	7,31
pO2	80 - 100 · mmHg	42,8	143,3	53,1	66,5

Tabelul 2. Rezultatele hemoleucogramei

	24.03	25.03	26.03	26.03	28.03	29.03	31.03
Hemoglobina g/dl	123,0	139,0	119,0	110,0	113,0	129,0	120,0
Eritrocite 10¹²	4,6	4,9	4,1	3,5	4,0	4,2	4,2
Hematocrit %	34,5	42,7		33,0	32,3	38,7	38,0
Leucocite 10⁹	8,6	24,6	15,7	14,9	9,7	8,01	14,0
Nesegmentate %	8,0	23,0		6,0	7,0	72,7	
Segmentate %	80,0	69,0		70,0	67,0		
Eozinofile %	1,0	1,0		0,0	1,0	2,9	
Limfocite %	8,0	3,0		22,0	17,0	13,0	
Monocite %	3,0	4,0		2,0	8,0	10,8	
Trombocite 10⁹		478,0	267,0		279,0	350,0	325,0
VSH mm/h		4,0		4,0		10,0	

Tabelul 3. Dinamica analizei biochimice a sângelui

	24. 03. 2024	25.03.2024		28.03.2024		29.03. 2024	31. 03. 2024	03. 04. 2024
		12:54	17:54	10:01	18:36			
Proteina totala, g/l	86,9	73,1	68,5	59,3	58,2	65,6		70,9
Albumina, g/l						40,5		43,1
Ureea, mmol/l	3,84	8,6	11,5	27,8	23,0	27,1	21,8	16,2
Creatinina, μmol/l	89,0	194,6	168,0	594,0	522,0	697,0	453,0	160,0
ALT, U/l	23,5	27,1			42,3	34,9		26,6
AST, U/l	27,0	31,6			53,0	33,6		19,6
BT, μmol/l	6,7	8,5			4,8	8,3		8,1
BC, μmol/l	0,0				1,6			
Amilaza, U/l	33,5	49,3			51,1	129,0		36,0
Glucoza, μmol/l	6,2	7,3		5,6				4,2
Sodiu, mmol/l	143,0	143,0	141,0	137,0		140,0		144,0
Calciu, mmol/l		2,4	2,3		2,2	2,32		2,33
Clor, mmol/l						100,3		
Creatinkinaza, μmol/l						594,0		121,0
Gama-GT, U/l						15,0		18,0
Potasiu, mmol/l	4,5	6,3	5,0	4,7	4,6	4,62	4,49	4,75
Diureza	Anurie	650ml/24h	2100ml/24h			3000ml/24h (1,77ml/kg/h)		

Pacientul a urmat tratament de dezintoxicare complex, care a inclus două ședințe de plasmofereză, indicate în contextul unui factor etiologic inițial neprecizat, precum și corecție proteică plasmatică (PPC de izogrup 800ml, Sol.Albumina 10%-200ml), repleție volemică și corecții acido-bazice și metabolice. Ulterior, în condițiile suspiciunii de intoxicație cu etilenglicol și ale agravării funcției renale, evidențiate prin creșterea progresivă a parametrilor biochimici renali, au fost efectuate trei ședințe de hemodializă acută. Astfel, conduita terapeutică a presupus un tratament combinat, adaptat evoluției clinico-biologice a pacientului.

Diagnosticul clinic: Intoxicație acută, enterală, accidentală, cu substanță chimică (etilenglicol). Faza somatogenă. Insuficiență renală acută, faza oligoanurică. Coma gr. I-II. Acidoza metabolică severă decompensată. Risc de edem cerebral. Stare după tratament de detoxicare extracorporală (2 sedințe PF curativă de urgență + 3 sedințe HD acută). Retard mental sever. Sindrom hiperdinamic. Atrofie cerebrală. Astfel, evoluția la etapa de finalizare a tratamentului a fost cu ameliorare neînsemnată. Pacientul a fost externat la domiciliu la a 9-a zi de tratament, sub monitorizarea medicului de familie, psihiatrului.

Evoluția clinico-paraclinică și prognosticul vital

În pofida repleției volemice, metabolice, acido-bazice, a terapiei de dezintoxicare, starea pacientului s-a menținut extrem de gravă ca urmare a efectului toxic al etilenglicolului. A fost confirmată afectarea multiorganică. La a III-a zi de la debutul intoxicației, s-a asociat sindromul renal (oligoanurie, insuficiență renală acută) și alterarea predicțiilor de laborator: creatinina - 638,0 mmol/l, ureea - 25,1 mmol/l, creatininkinaza - 3010 mmol/l, LDH - 409,0 mmol/l, acid uric - 631,0 mmol/l, s-a asociat oliguria (diureza 1ml/kg/h). Pe fondal de stimulare medicamentoasă, s-au efectuat 3 operații de hemodializă și ca urmare s-a restabilit diureza și parțial s-au ameliorat probele biologice: creatinina-160μmol/l; ureea-16,2mmol/l; K-4,75mmol/l; Na-144mmol/l; proteina totală-70,9g/l.

Deci, predictorii clinico-paraclinici au confirmat faptul că starea pacientului la tratamentul dat s-a ameliorat, cu reluarea toleranței digestive, deci, a tranzitului intestinal, cât și diureza etc.

Discuții. Intoxicația cu etilenglicol la copil se produce, cel mai frecvent, prin ingestia de antigel. EG este rapid absorbit în tractul gastro-intestinal, având un peak plasmatic la 1-4 ore. Doza letală este de 1-1,4 ml/kg de

etilenglicol pur. Nivel seric de etilenglicol > 20 mg/dl a fost asociat cu mortalitate 98% în lipsa tratamentului [6,8].

Printre multiplele intoxicații, cele accidentale, cu etilenglicol, prezintă un vârf de creștere la pacienții cu dizabilități, preponderant cu leziuni neurologice. Astfel, pacienții cu intoxicațiile date trebuie să fie supuși evaluării multidisciplinare, care includ predictorii anamnestici, cei fizici, bioumorali etc [6].

În marea majoritate a cazurilor intoxicațiile cu EG, se produc prin ingestia enterală și destul de rapid, până la o oră de la debut, ele se absorb în stomac și intestine, iar în patul sanguin ating concentrațiile maxime în primele 6 ore. Durata de circulație a toxicului constituie 48 ore, aproximativ 20–30% fiind nemodificat și eliminat de rinichi, iar 70–80% fiind supus metabolizării hepatice prin intermediul ADH (alcooldehidrogenazei). Toxicul este oxidat în ficat, cu formarea aldehidei glicolice, cât și a acizilor organici, ca cel: glicolic, glioxilic, oxalic. În intoxicațiile cu toxina dat anume acești metaboliți și prezintă principalele efecte toxice ale EG.

Literatura de specialitate semnalează, că acumularea de acizi organici, în special, cel glicolic, dezvoltă o acidoză metabolică severă, care afectează celulele. Este constatat, că metaboliții EG suprimă fosforilarea oxidativă, respirația celulară, sinteza proteinelor, a ADN-ului cu formarea de ARN, pe când acumularea acidului oxalic duce la formarea cristalelor de oxalat de calciu, avînd sediul în foițele meningeale, în pereții vaselor sangvine, sistemul respirator, miocard, asociind totodată și hipocalcemia secundară [5,6,10].

Manifestările clinice ale intoxicației cu EG evoluează în trei etape:

Inițial, în decurs de 30 de minute până la 12 ore, de la debutul ingerării toxicului se dezvoltă depresia sistemului nervos central (SNC) (faza medicamentoasă). Prin următorul mecanism patofiziologic, penetrarea în SNC a EG, este absorbit de membranele celulare, exercitînd efecte anestezice [6].

În primele 30 de minute de la debut, este constatată o stare clinică asemănătoare intoxicației cu alcool, prezentînd următoarele semne clinice: euforia, excitarea, ataxia, disartria, care evoluează prin asocierea manifestărilor clinice de intoxicație generală, cu astfel de simptome: ca cefalea, slăbiciune, amețeală, greață, vărsături, oboseală, astenie, dureri în regiunea epigastrică și tractul digestiv - urmare a acțiunii iritante a toxicului. La etapa dată, EG prezintă semne concludente ale acțiunii unui toxin

neurovascular, afectând preponderent patul vascular cerebral. Evolutiv, pe parcursul a 4-12 ore, ca urmare a sintezei metaboliților EG se asociază acidoza metabolică, convulsiile, edemul cerebral, coma etc. [4,6].

La etapa a doua a afectării se asociază leziuni ale cordului, sistemului bronhopulmonar. Astfel de manifestări clinice se asociază la 12-24 de ore de la ingerarea EG. Evolutiv, se asociază tahipneea, tahicardia, respirația Kussmaul, care poartă caracter compensator, ca urmare a factorului cauzal acidoza metabolică severă și hipoxia. În lipsa tratamentului ținut, evolutiv se asociază edemul pulmonar, sindromul de detresă respiratorie a adultului, pneumonia, insuficiență cardiacă, șocul etc. Atât acidoza metabolică severă, cât și dezechilibrele electrolitice, cele metabolice asociază aritmiile, până la stop cardiac. Cercetările arată, că în faza dată aceste dezechilibre, nediagnosticate și neglijate, prin tratamente inadecvate pot duce la decese [7].

La pacienții decedați explorările patomorfologice ne decelează un edem pulmonar major și prezența pleureziei hemoragice. La unii pacienți este depistată o bronhopneumonie prin aspirație, cu prezența ariilor de oxalat de calciu în miocard, pereții vaselor sangvine și sistemul medular [9].

Evolutiv se diagnostică și afectarea toxică a rinichilor, a ficatului. Peste 24 - 72 de ore după ingerarea EG, metaboliții sintetizați ai EG contribuie la creșterea presiunii osmotice a fluidului intracelular în hepatocite, cu dezvoltarea insuficienței hepato-renale acute, a modificărilor multiorganice, urmată de afectarea hidropică. Monitoringul pacienților cu intoxicația toxică dată ne indică, că în marea majoritate a cazurilor, atât la cele trei etape și în prezența manifestărilor clinice, pacienții pot să nu prezinte o separare clară a simptomelor sau chiar ele să se suprapună.

În absența unei anamneze pozitive, diagnosticul poate fi uneori dificil. Multe dintre semnele și simptomele intoxicației cu etilenglicol, sunt nespecifice și pot fi comune altor intoxicații. Diagnosticul de certitudine este confirmat prin teste toxicologice. Totodată, măsurarea concentrației de etilenglicol în sânge, prin metoda cromatografică, este una laborioasă și deci, de cele mai multe ori inaccesibilă în multe spitale. Prezența unei acidoze severe și a unui hiatus osmolar și/sau anionic crescut poate orienta diagnosticul spre o intoxicație cu etilenglicol. Examenul de urină poate pune în evidență prezența de oxalați de calciu, cu toate că aceste cristale pot să nu apară decât în stadiile tardive. Alte anomalii metabolice ce pot fi întâlnite sunt hipocalcemia și hiperkaliemia [6,8].

Predictorii de laborator ca acidul glicolic, hipocalcemia, cristaluria și acidoza metabolică ne indică la dezechilibre metabolice, iar cristalele de oxalat de calciu se pot decela chiar în prima fază în urină, dar, totuși, absența lor nu exclude intoxicația cu EG [5,6,10]. Chiar dacă patogenia intoxicației cu EG poate fi explicată prin careva ipoteze sau teorii, „standardul de aur” al diagnosticului constă în decelarea toxicului prin cromatografie gazoasă în plasma sanguină și urină [8].

Tratamentul intoxicației cu etilenglicol include terapie suportivă (corectarea dezechilibrului acidobazic, administrarea de fluide intravenos, susținere ventilatorie), utilizarea de antidoturi și hemodializă. Din cauza absorbției rapide în tractul digestiv, decontaminarea gastrică are eficacitate limitată. Bicarbonatul de sodiu este recomandat pentru corectarea acidozei metabolice. Antidotul în intoxicația cu etilenglicol este reprezentat de inhibitori ai alcool dehidrogenazei: etanol sau fomepizole. Etanolul este un substrat competitiv pentru alcool dehidrogenază, iar fomepizolul este un inhibitor al enzimei. Administrarea precoce a antidotului poate preveni apariția insuficienței renale și este eficient înaintea instalării unui nivel semnificativ de metaboliți toxici [6,8].

Hemodializa este considerată un tratament cheie în intoxicația severă cu etilenglicol, deoarece prin tehnica data are loc eliminarea etilenglicolului și metaboliților săi toxici, corectarea hiatusului anionic, reducerea perioadei de administrare a antidotului și durata spitalizării. Tratamentul intoxicației cu etilenglicol trebuie deja inițiat la o suspiciune având ca scop evitarea complicațiilor severe. Prognosticul renal pe termen lung este în timp corelat cu afectarea tubulointerstițială determinată de nefrocalcinoză, în unele cazuri fi ind necesară dializă cronică sau transplant renal [2,3,9,11].

Complicațiile intoxicației cu EG sunt prognozate de concentrația plasmatică de glicolat și de tulburările acido-bazice asociate [5]. Dezvoltarea IRA este strâns corelată cu alte rezultate, inclusiv decesul, deoarece IRA este un marker al leziunilor organice mediate de metaboliți și întârzie excreția renală a EG. Decesul apare foarte rar dacă IRA nu este prezentă. Alți markeri clinici ai mortalității sunt coma, insuficiența respiratorie, hipotensiunea arterială și convulsiile [7,8]. IRA durează aproximativ 7-10 zile [6], iar funcția renală revine la valorile inițiale la majoritatea pacienților [6,9]. Cu toate acestea, există cazuri de boală cronică renală (BCR) reziduală, inclusiv la pacienți care rămân dependenți de dializă un an mai târziu [2,9].

Concluzii.

1. Pacientul dat se află în continuare sub monitorizare clinico-biologică, fără agravarea stării generale. Particularitatea acestui caz este reprezentată de probleme în evaluarea, identificarea factorului etiologic, care a determinat intoxicația la un pacient cu retard mental, prezentat la internare în stare de inconștiență.
2. Cazul dat prezintă și un mare interes medical, deoarece confirmă că la toate etapele de adresare se cere să se implice vigilență profesională. Din punct de vedere al toxicologiei și al statisticilor toxicologiei pediatrice prezintă un caz rar în experiența de lucru al Departamentului de toxicologie. În cazul pacientului prezentat evoluția clinico-paraclinică a fost dificilă, ca urmare a modificărilor majore clinico-biologice.

Am prezentat acest caz datorită particularităților sale evolutive cu impact în strategia terapeutică, iar evoluția favorabilă a pacientului fiind rezultatul unei excelente colaborări multidisciplinare realizate în cadrul Departamentului de hemodializă, toxicologie etc.

3. Tratamentul cu viză curativă a fost posibil în baza monitorizării parametrilor vitali ai pacientului (T/A, FCC, diureza, conștiința), a probelor biologice (analiza biochimică a sîngelui, echilibrul acido-bazic, hemoleucograma), cât și retrospectiv, a anamneșticului bolii, reevaluat după mai multe discuții cu părinții, în baza cărora și a fost stabilit diagnosticul clinic empiric.
4. Chiar dacă prognosticul vital este discutabil, totuși tratamentul cu viză curativă a fost favorabil. În ciuda letalității crescute, până la 75 %, acest pacient a fost externat la domiciliu în stare satisfăcătoare. Această reușită o datorăm și utilizării tratamentelor extracorporale (plasmaferază, hemodializă). Pentru a avea succese în tratamentul intoxicațiilor de diversă genă, medicii trebuie să posede vaste cunoștințe despre toxice, afectarea multiorganică, să posede metode moderne, contemporane de diagnostic, tratament și să fie conștienți de complicațiile care pot fi în intoxicațiile date, în special, a factorilor de risc care duc la deces.

Bibliografie:

1. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Beuhler MC, Rivers LJ, Hashem HA, Ryan ML. 2018 Annual Report of the American Association of

- Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 36th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 2019;57(12):1220–413.
2. Marc Ghannoum, Sophie Gosselin, Robert S. Hofman, Valery Lavergne, Bruno Mégarbane, Hossein Hassanian-Moghaddam, Maria Rif, Siba Kallab, Steven Bird, David M. Wood, Darren M. Roberts and for the EXTRIP Workgroup. Extracorporeal treatment for ethylene glycol poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. Critical Care.2023; 27:56 <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04227-2>
 3. Mydlik M., Derzsiova K., Frank K.. Renal replacement therapy in acute poisonings—one center experience. Przegl Lek. 2013;70(6):381–5.
 4. Otilia-Elena Frăsinariu, Aniela Rugină, Cristina Jităreanu, Radu Russu, Nicolai Nistor, Violeta Ștreangă. Ingestia concomitentă de etilenglicol și etanol: o capcană de diagnostic? Revista Române de Pediatrie. 2015;vol. LXIV, nr. 3, p.339-341.
 5. Roberts DM, Hoffman RS, Brent J, Lavergne V, Hovda KE, Porter WH, McMartin KE, Ghannoum M. Concentrația serică de glicolat: valoarea sa prognostică și corelația sa cu markerii surogat în expunerile la etilen glicol. Clin Toxicol (Phila) 2022:1–10
 6. Robi Kurniawan, Suci Hanifah. Ethylene Glycol Toxicity and Its Therapy Management: A Literature Review. Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi (JMPF) (Journal of Management and Pharmacy Practice) Vol 14(2), 2024. doi: 10.22146/jmpf.81552
 7. Rosen R, Robbins-Juarez S, Stevens J. Ethylene Glycol Intoxication Requiring ECMO Support. Yegneswaran B, ed. Case Reports in Critical Care. 2021;2021:1-5. doi:10.1155/2021/5545351
 8. Thanacoody RH, Gilfillan C, Bradberry SM, Davies J, Jackson G, Vale AJ, Thompson JP, Eddleston M, Thomas SH. Management of poisoning with ethylene glycol and methanol in the UK: a prospective study conducted by the National Poisons Information Service (NPIS). Clin Toxicol. 2016;54(2):134–40.
 9. Bernic, J., Tănase A., Ciuntu, A. Gudumac, E., Postolachi, S. *Complicațiile renale în intoxicațiile acute la copii*. Compendium. Chișinău: CEP Medicina, 2022. 37 p.
 10. Taira, S., Tamayose, S., Kikumura, T., & Nishihira, M. (2025). Clinical manifestations and renal pathology of ethylene glycol. CEN case reports, 14(2), 157–161.
 11. Shah, N., Khayat, M., Owshalimpur, D., Banda, M., Munoz, J., White, W. C., Forster, B. M., Petteys, S. K., Sullivan, S. B., Watson, M., & King, J. D. (2023). Mass Poisoning From Ethylene Glycol at a U.S. Military Base. Military medicine, 188(9-10), e3261–e3264.

HIDRONEFROZA LA COPIL: REVIUL LITERATURII

Celac Viviana Mihaela ¹, Opreanu Angelika ⁴, Bernic Jana ^{1,2},
Celac Victoria ³

¹ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

² Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică
„Natalia Gheorghiu”

³ IMSP Institutul Mamei și Copilului, CNȘP CP „Natalia Gheorghiu”

⁴ Medic specialist pediatru, Cabinetul medical „Flavi Med” SRL, București,
România

Rezumat

Scopul studiului: Identificarea unor predicții clinico-paraclinice pentru determinarea conduitei medico-chirurgicale a hidronefrozei la copii în reducerea ratei complicațiilor.

Obiective: sinteza și analiza datelor privind aspectele clinice, terapeutice, imagistice și managementului chirurgical al copiilor până la 18 ani care au fost diagnosticați cu hidronefroză congenitală.

Material și metodă: Studiul se bazează pe analiza arhivei clinicii, selectarea pacienților cu hidronefroză. Au fost analizate în detalii posibilele erori de diagnostic clinic, imagistic, detaliile tehnice ale intervențiilor chirurgicale, atitudinea față de complicațiile asociate, prognosticul bolii. Datele personale au fost concordate cu cele din literatura de specialitate. Urmărirea clinico-paraclinică a 50 de pacienți în vârstă de 0-18 ani a reprezentat un argument de a elabora un chestionar cu un algoritm de diagnostic în aprecierea corectitudinii conduitei terapeutice. Cazuistica noastră se compune din 52 de pacienți cu hidronefroză care au fost internați și rezolvați chirurgical în Clinica de Chirurgie Pediatrică a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Chișinău.

Rezultate: Analizând datele din literatura de specialitate și cele personale, putem afirma că hidronefroză congenitală la copii este în continuare creștere fiind deseori asimptomatice. Cercetările arată că incidență reală a acestor afecțiuni este cu mult mai mare, constituind peste 48% din totalul anomaliilor congenitale ale tractului reno-urinar superior. În prezent cercetările moderne ale hidronefrozei congenitale la copii cu viză-terapeutică se bazează pe etiopatogenează, diagnostic timpuriu, atât înainte de naștere cât

și după, pe complicațiile asociate și pe elaborarea unor metode clinice ,chirurgicale, reconstructiv-plastice, cât clasice atât și laparoscopice și endoscopice, etc.

Concluzii: Conform statisticilor, incidența copiilor cu hidronefroză în ultimii ani a crescut. Diagnosticul de certitudine se stabilește numai la etapele clinico-paraclinice avansate, la asocierea complicațiilor ceea ce face prognosticul vital incert. Aceasta poate constitui o problemă delicată mai ales cu ocazia intervențiilor corectoare în stadiile depășite. Pentru a reduce numărul complicațiilor severe și pentru reducerea invalidizării, ca rezultat fiind salvarea vieții copilului, este necesar cât mai precoce de a interveni chirurgical și de a include tratamentul conservator corespunzător.

Cuvinte cheie: *hidronefroza congenitală, tractul urinar superior, sistemul calice-bazinet, joncțiunea pieloureterală, urografia intravenoasă, ultrasonografia, scintigrafia dinamică renală, cistouretrografia micțională, tomografia computerizată.*

Abstract

Objectives: To analyze and synthesize contemporary data regarding the clinical, imaging, therapeutic aspects and the medical–surgical management of children up to 18 years of age diagnosed with congenital hydronephrosis.

Material and Methods: The study is based on the analysis of a group of pediatric patients diagnosed with congenital hydronephrosis and treated medically and surgically in the departments of pediatric urology, neonatal surgery, and surgical intensive care of the Pediatric Surgery Clinic of the National Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery “Natalia Gheorghiu”, Chișinău.

Results: By analyzing contemporary literature statistics, we can state that a significant number of cases of congenital hydronephrosis in children are asymptomatic or present with minor clinical manifestations; therefore, their actual incidence is much higher, reaching up to 48% of all congenital renal and urinary tract malformations of the upper urinary tract. Research in the field of congenital hydronephrosis in children is focused on the study of etiopathogenesis, early diagnosis both antenatal and postnatal, complications, and the search for new effective reconstructive and plastic surgical techniques (invasive, laparoscopic, and endoscopic) that would improve the quality of life of these patients.

Conclusions: The rate of congenital hydronephrosis in children has increased in recent years due to the frequency and severity of complications. In addition to traditional diagnostic techniques, proper clinical examination

using paraclinical methods both in the antenatal and postnatal periods allows for an adequate diagnosis of hydronephrosis, especially in asymptomatic forms. Surgical correction performed at the optimal time, along with appropriate conservative treatment, makes it possible to reduce the number of severe complications, decrease disability, and ultimately save the child's life.

Keywords: *congenital hydronephrosis, pelvi-ureteric junction, calyceal-pelvic system, upper urinary tract, ultrasonography, intravenous urography, voiding cystourethrography, dynamic renal scintigraphy, computed tomography.*

Introducere

Hidronefroza este malformația congenitală cea mai întâlnită a sistemului urogenital, cu frecvența de 2,8 cazuri raportată la 1000 de nou-născuți, diagnosticați prin ecografia fătului. Datorită perfecționării metodelor de diagnosticare a patologiilor antenatale și, de asemenea, din cauza creșterii incidenței malformațiilor sistemului reno-urinar. Raportul dintre sexul feminin față de cel masculin care suferă de acest tip de patologie este 1,5. Hidronefroza unilaterală cu predilecție pe stânga, este mai întâlnită decât varianta bilaterală [17].

Hidronefroza congenitală - distensia progresivă a sistemului pielo-caliceal cu atrofia ulterioară a parenchimului renal și scăderea funcției renale ca rezultat al obstrucției organice sau funcționale joncțiunii pielo-ureterale [20].

Rayer și Frank Hinman au fost primii care în 1841 au propus noțiunea de hidronefroză, demonstrând în baza studiilor științifice că dezvoltarea hidronefrozei are loc pe baza obstrucției ureterului [50].

Ontogeneza a tractului urinar fetal

Rinichiul fetal se dezvoltă prin colabarea dintre mugurele ureteral și blastemul metanefric. Din a cincea săptămână a sarcinii, această activitate se începe când mugurele ureteral se formează din ductul mezonefritic (Wolff) și invadează un țesutul embrional numit blastem metanefric. Conform ideilor lui Schulman, doar secțiunea centrală a blastemului metanefric se poate dezvolta normal în rinichi. Însă regiunea periferică regresează deoarece nu se dezvoltă astfel. Mugurele ureteral se ramifică treptat pentru a crea întregul sistem colector: pelvisul renal, ureteral, calicele, ductile papilare și tubii colectori. Sistemul colector este format complet în săptămâna 20 de gestație. Pe parcursul creșterii, rinichii se deplasează din poziția lor inițial joasă

(sacrală) către poziția finală. Are loc procesul de recanalizare a ureterului, ultima zonă care se deschide fiind la nivelul joncțiunii pieloureterale și ureterovezicale. Dimensiunile rinichilor cresc pe parcursul sarcinii. Din săptămâna 20 de sarcină, rinichii au în mediu o treime din numărul total de nefroni, dar formarea lor continuă aproximativ până la momentul nașterii. Vezica urinară provine din sinusul urogebital, care apare în urma divizării cloacei în porțiunea urinară(anterior) și cea digestive(posterior). Din săptămâna a 8-a de gestație se produce urina fetală. La început, lichidul amniotic este constituit din plama maternă, dar treptat, aceasta devine compusă din urina fetală. Urina fetală devine sursa principală a lichidului amniotic începând cu săptămâna 20. Urina fetală este esențială în determinarea cantității și calității lichidului amniotic. Volumul de urină va crește treptat până ajunge la 50 ml/oră la termen. Rinichiul se dezvoltă normal dacă mugurele ureteral se dezvoltă dintr-o poziție corespunzătoare pe ductul Wolff și acesta va ajunge în centrul blastemului. Malformațiile renale sunt provocate de deplasarea mugurelui mai proximal sau mai distal pe canalul Wolff, unde va ajunge în părțile periferice, care nu au capacitatea de a se diferenția în țesutul renal perfect normal. Astfel, cu cât contactul mugurelui ureteral – blastem metanefrogen va fi mai îndepărtat de centrul acestuia, cu atât anomaliile renale vor fi mai grave și majore [43].

Factorii de risc în dezvoltarea hidronefrozei congenitale:

Aparatul urogenital poate fi perturbat în diferite etape (pro-, mezo-, metanefros) a evoluției embriologice.

- Devierile antenatale (la mama: procesele inflamatorii ale organelor genitale externe, endometrioza, dereglări hormonale, infecții respiratorii acute în primul trimestru de sarcină, endometrioza, avort habitual, naștere prematură, administrarea medicamentelor);
- Factorii nocivi profesionali de la mama și tata: factorii fizici (radiația, vibrația); factori biologici (servicii în laboratoarele virusologice, bacteriologice, secții cu patologii infecțioase etc.).
- Evoluția patologică a nașterii și sarcinii: infecții virale și bacteriene; iminența avortului, gestoze; hiper- și hipotensiunea arterială, anemia; naștere accelerate, prematură; acutizarea patologiilor cornice somatice.

Factorii extrinseci, intrinseci și obstrucția funcțională contribuie la dezvoltarea hidronefrozei congenitale [23].

Factorii intrinseci:

- Formarea unui obstacol mecanic pe baza stenozei joncțiunii pieloureterale.
- Valvele ureterale „Ostling”, atrezia joncțiunii pieloureterale.

Factorii extrinseci:

- cudura strânsă la joncțiunea dintre ureter și bazinet,
- inserția înaltă a ureterului în bazinet,
- bride fibroase, care fixează joncțiunea pieloureterală la bazinet sau la polul renal inferior;
- vase aberante, care se mai numesc vase polare anormale „Ekehorn” - vase din artera renală sau din aortă, care încrucișează anterior sau posterior joncțiunea pieloureterală.

Obstrucția funcțională este cauzată de displaziile neuromusculare care se formează la nivelul joncțiunii. La început, tulburările sunt de natură dinamică, însă, mai apoi, din cauza ischemiei, are loc stenoza și fibroza organică. Este confirmat că, în condiții normale, joncțiunea pieloureterală are o configurație de pâlnie, care facilitează eliminarea urinară fiziologică. În condițiile anomaliilor menționate anterior, bazinetul nu reușește să expulzeze bolusul urinar prin joncțiune, ceea ce duce treptat la afectarea parenchimului renal și a filtrării glomerulare [31].

Tabelul 1. Clasificarea anatomopatologică, imagistică și clinică a hidronefrozei congenitale [33].

Stadiul I	- bazinetul apare ușor dilatat cu musculatura hipertrofiată și tendința de tasare a papilelor. Apar zone de congestie în stratul medular renal.
Stadiul II	- puna hidronefrotică se mărește și comprimă papilele, țesutul conjunctiv înlocuiește treptat fibrele musculare hipertrofiate și țesutul elastic, bazinetul devenind scleros și rigid, funcția parenchimului renal restant este alterată;
Stadiul III	- parenchimul renal este redus la o coaja subțire cu funcția complet și ireversibil compromisă.

Tabelul 2. Clasificarea clinică și parametrii sistemului colector determinat la USG [14]

Clasificarea hidronefrozei	Parametrii sistemului colector determinat la USG
O Rinichi normal	✓ bazinet până la 8 mm ✓ calicele nu se determină ✓ stratul cortical neschimbat
I gr. Dilatare minimă a pielonului fără dilatarea calicelor	✓ bazinet până la 10 mm ✓ calicele nu se determină ✓ stratul cortical neschimbat
II gr. Dilatare moderată a pielonului cu dilatare minimă a calicelor	✓ bazinet 10-15 mm ✓ calicele dilatate moderat ✓ stratul cortical neschimbat
III gr. Pielonul de dimensiuni mari cu dilatare vădită a calicelor	✓ bazinet 15-20 mm ✓ calicele dilatate vădit ✓ stratul cortical cu atrofie moderată
IV gr. Pielonul și calicele de dimensiuni enorme cu atrofia parenchimului renal	✓ bazinet mai mult de 20 mm ✓ calicele dilatate enorm, deformate ✓ stratul cortical atrofiat

În anul 2007, Onen a propus o clasificare a hidronefrozei, care la moment este cea mai folosită, ea fiind actualizată în 2020, în baza sistemului colector renal și ecografiei parenchimului. Este demonstrat că pieloectazia (gr. 0 de hidronefroză) se caracterizează prin dilatarea bazinetului pînă la 10 mm, gr. I dilatarea bazinetului mai mult de 10 mm, gr. II dilatarea bazinetului și a calicelor pînă la 10 mm, gr. III creșterea în dimensiuni a sistemului colector și reducerea parenchimului renal pînă la 1/2, iar gr. IV - prin ectazia masivă a sistemului de calice-bazinet și reducerea parenchimului renal mai mult de 1/2 [14].

Tabloul clinic

Semnele clinice se dezvoltă din incapacitatea de a elimina conținutul din punga bazinetală: tumoră palpabilă, durere abdominală, piurie, hematurie, febră prelungită, infecție urinară, hipotrofie și în special la sugari și copii mici sunt prezente tulburările digestive. Dacă copilul prezintă

de la naștere afecțiunea, atunci acesta poate avea abdomenul mărit în dimensiuni „de batracian „ (mai ales în formele bilaterale, iar pentru copii mai mari sunt caracteristice infecțiile urinare [1].

Particularitățile clinice și evolutive la nou-născuți: febră persistentă până la 38-39°C, Starea generală gravă, scăderea ponderii corporale, semne de deshidratare acută, tegumentele și mucoasele uscate, icter, somnolență, hipotonie sau hipertonie arterială , convulsii.

Particularitățile clinice și de evoluție la copii de vârstă mai mare: febră acuzală, cefalee, slăbiciune, dureri colicative în regiunea lombară, în abdomen, dereglări dizurice, frisoane [25].

Investigațiile paraclinice la pacienții cu patologie urologică

1. **Testele de laborator** (Analiza generală a urinei, analiza generală a sângelui proba Neciporencu, analiza biochimică a sângelui, urocultura) **pot determina semne de infecție urinară** leucociturie, piurie, hematuria, anemia, hiperleucocitoza, VSH sporit, mărirea indicilor creatininei și ureei; fibrinogenului; diminuarea proteinei totale, valoarea redusă clearance-ul creatininei.
2. **Ecografia sistemului urinar** dilatarea sistemului calice-bazinet, subțierea parenchimului
3. **Ecografia sistemului urinar cu proba diuretică** peste 45 min. bazinetul rămâne mărit în dimensiuni
4. **Urografia intravenoasă (standartul de aur)** dilatarea sistemului calice-bazinet, compromiterea funcției renale
5. **Scintigrafia renală:** Funcția de filtrare și evacuare a radionucleidului este vădit diminuată
6. **Cistografia micțională:** Reflux vezico-ureteral absent
7. **Tomografia computerizată renală cu contrastare**
8. **Rezonanță magnetică nucleară** [38].

Tratamentul conservativ în perioada acută a procesului patologic în hidronefroză: preparate antibacteriene, antipiretice, antihistaminice, derivate de 8-oxichinolone, fluorochinolone, nitrofurane etc.[45].

Tratamentul chirurgical:

Indicații pentru tratamentul chirurgical în hidronefroză sunt scăderea progresivă a funcției renale, rinichi „cicatricial”, deformat, mărit în dimensiuni. obstrucția joncțiunii pielo-ureterale, decurgerea recidivantă a

pielonefritei pe fondal de tratament antibacterian îndelungat, confirmarea ireversibilității dereglării funcției rinichilor.[47].

Conduita preoperatorie: Organizarea regimului general, care ar putea asigura funcționalitatea minimală a rinichilor și sporirea eliminării produselor metabolice din organism; Micșorarea efortului asupra sistemului tubular de transport și corecția dereglărilor metabolice cu ajutorul alimentării raționale; Eliminarea infecției bacteriene; Măsuri îndreptate la restabilirea pasajului urinar, hemo- și limfocirculației în țesutul renal;Terapie infuzională; Terapie simptomatică și supleantă în caz de dezvoltare a insuficienței renale etc.;Vitaminoterapie, metode fizioterapeutice ce îmbunătățesc rezultatele tratamentului. [9].

Soluțiile tratamentului chirurgical

- ureteroliza în cazul aderențelor, bridelor cu scopul eliberării ureterului proximal;
- secționarea vaselor aberante;
- dezmembrarea pieloplastică a lui Anderson-Hynes, care constă în rezecția modelantă a bazinetului și a joncțiunii până în ureter de calibru normal și anastomoza declivă a acestuia la bazinet, cu aplicarea ureteropielonefro- și pielonefrostomelor;
- pieloplastia tip Foley -Y-V ajută în mod particular în reconstruirea tipului înalt de inserție a joncțiunii pielo-ureterale obstruate și se realizează la nivelul infero-temporal al bazinetului renal;
- în stenoza lungă a ureterului proximal se aplică procedeul Culp-De Weerd-Scardino;
- nefrostomia pentru derivație temporală a urinei în cazurile grave;
- nefrectomia în hidonefroza terminală.

Analiza literaturii de specialitate ne demonstrează că până în prezent sunt opinii controversate în alegerea momentului optim al corecției chirurgicale în cadrul transformării hidronefrotice. Красовская Т.В. (2001), Головки Ю.И. (2000) pledează pentru efectuarea obligatorie a intervenției chirurgicale la nou-născuți și la copiii de până la 1 an în momentul stabilirii diagnosticului. Însă alți autori – Coplen D. (1997), Chevalier R. (1998), Ozkon Z. (2001) – recomandă efectuarea tratamentului chirurgical nu mai devreme de vârsta de 3-4 ani, deoarece determinarea cauzei transformării hidronefrotice a sistemului calice-bazinet (prezența obstacolului la nivel de joncțiune pielo-ureterală sau uretero-vezicală, sau apariția dilatării în urma refluxului vezico-

ureteral) la un nou-născut și la copil în primele luni de viață este foarte dificilă.

Conduita postoperatorie: regim alimentar, antibioterapie, terapia infuzională, preparate hemostatice, antipiretice, antihistaminice, pansamente, vitaminoterapie.

Criterii de externare: normalizarea stării generale, lipsa febrei, lipsa complicațiilor postoperatorii. [39,40,41].

Concluzii:

1. Anomaliile care afectează joncțiunea pieloureterală generează hidronefroza în 75% de situații. S-a demonstrat că atât factorii externi cât și cei interni, de natură funcțională, contribuie la disfuncția acestei joncțiuni.
2. Progresele notabile în înțelegerea malformațiilor congenitale la copii, în special ale patologiei ureterale, oferă fundamentul pentru o abordare nouă în diagnosticare. La momentul dat, cele mai folosite tehnici pentru diagnosticarea hidronefrozei includ ecografia renală, ecografia cu diuretic pentru a diferenția patologiile organice de cele funcționale a obstrucției, urografia excretorie care este un standard de aur, scintigrafia dinamică renală, rezonanța magnetică nucleară și tomografia computerizată spiralată renală cu contrastare.
3. Chiar dacă numărul pacienților scade, intervenția chirurgicală rămâne a fi problematică, deoarece rezultatele acestui tratament, pe termen lung, sunt adesea dezamăgitoare.
4. Metodele moderne de urologie plastică pentru tratarea hidronefrozei la copii nu au diminuat semnificativ incidența nefrectomiilor. Rata rezultatelor nesatisfăcătoare în cazul intervențiilor de reconstrucție la nivelul pieloureteral variază între 2 și 47,5%. Dacă copilul cu o vârstă mai mică ar fi operat în stadii timpurii, atunci prognosticul ar fi mai favorabil. Ratele de succes depășesc 96% din cazuri, în baza rezecției segmentului pieloureteral cu pieloplastie după metoda Hynes-Andersen, care în prezent rămâne standardul de aur în tratamentul hidronefrozei.

Bibliografie:

1. Aksu N. Et al. Postnatal management of infants with antenatally detected hydronephrosis. In: *Pediatr. Nephrol.* 2005, (20) p.1253-1259.

2. Braga LH, McGrath M, Farrokhyar F, Jegatheeswaran K, Lorenzo AJ. Associations of initial Society for Fetal Urology grades and urinary tract dilatation risk groups with clinical outcomes in patients with isolated prenatal hydronephrosis. *J Urol* 2017;197(3 Pt 2):831-7.
3. Braga LH, McGrath M, Farrokhyar F, Jegatheeswaran K, Lorenzo AJ. Society for Fetal Urology classification vs urinary tract dilation grading system for prognostication in prenatal hydronephrosis: a time to resolution analysis. *J Urol* 2018;199:1615-21.
4. Braga, L.H., et al. Pilot randomized, placebo controlled trial to investigate the effect of antibiotic prophylaxis on the rate of urinary tract infection in infants with prenatal hydronephrosis. *J Urol*, 2014. 191: 150.
5. Djahangirian O, Young I, Dorgalli C, Bissaillon A, Tran NA, Walia A, et al. Safe discharge parameters for patients with isolated antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2018;14:321.
6. DZANANOVIC, A., BEGIC, A., POKRAJAC, D. Evaluation of Congenital Hydronephrosis with Static and Dynamic Magnetic Resonance Urography in Comparison to Dynamic Renal Scintigraphy. *Acta Inform Med.* 2019 Sep;27(3):181-185. doi: 10.5455/aim.2019.27.181-185. PMID: 31762575; PMCID: PMC6853753.
7. Infection in children with antenatal hydronephrosis: Systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol.* 2023 Feb;19(1):66-74.
8. Jung J, Lee JH, Kim KS, Park YS. Utility of Society for Fetal Urology and anteroposterior pelvic diameter grading systems for estimating time to resolution of isolated hydronephrosis:a single center study. *J Urol* 2020;204:1048-53.
9. Killi I, Avlan D, Taskinlar H, Kara PP, Apaydin FD, Delibas A, et al. Effective predictors for surgical decision in antenatal hydronephrosis: a prospective multiparameter analysis. *Turk J Urol* 2017;43:361-5.
10. Kohno, M., Ogawa, T., Kojima, Y., Sakoda, A., Johnin, K., Sugita, Y., Nakane, A., Noguchi, M., Moriya, K., Hattori, M., Hayashi, Y. And Kubota, M. Pediatric congenital hydronephrosis (ureteropelvic junction obstruction): Medical management guide. In: *Int. J. Urol.*, 2020, 27: 369-376.
11. Laquerre J. Hydronephrosis: Diagnosis, Grading, and Treatment. *Radiol Technol.* 2020 Nov;92(2):135-151. PMID: 33203770.
12. Moorthy I., Joshi N., Cook J.V., Warren M. Antenatal hydronephrosis; negative predictive value of normal postnatal ultrasound-a 5-year study. In: *Clin. Radial.* 2003, 58(12), p.964-970.
13. Nguyen H.T., Herndon C.D., Cooper C. et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. In: *J. Pediatr. Urol.* Department of Urology, Boston, MA, USA. 2010, 6 (3), 212-31.
14. Onen A. Grading of Hydronephrosis: An Ongoing Challenge. *Front Pediatr.* 2020 Aug 27;8:458. doi: 10.3389/fped.2020.00458. PMID: 32984198; PMCID: PMC7481370.

15. Sarhan OM, El Helaly A, Al Otay AH, Al Ghanbar M, Nakshabandi Z. Prenatally detected, unilateral, high-grade hydronephrosis: can we predict the natural history? *Can Urol Assoc J* 2018;12:E137-41.
16. Sarhan OM, Helaly AE, Al Otay A, Ghanbar MA, Nakshabandi Z. Isolated low grade prenatally detected unilateral hydronephrosis: do we need long term follow-up? *Int Braz J Urol* 2018;44:812-8.
17. Shokeir A., Nijman R. Antenatal hydronephrosis: changing concepts in diagnosis and subsequent management. In: *BJU Int.* 2000, 85: p.987-994.
18. Sinha, A., Bagga, A., Krishna, A. et al. Revised guidelines on management of antenatal hydronephrosis. In: *Indian Pediatr*, 2013, 50, 215-231.
19. Bernic J., Celac V. Malformațiile aparatului reno-urinar la copii. Aspecte anatomico-clinice, diagnostice și tratament. (Revista literaturii). În: *Analele științifice. Asociația Chirurgicalor Pediatri Universitari din Republica Moldova*. Chișinău, 2007, vol.III, p. 19-27. Categoria C.
20. Bernic J., Curajos B., Dzero V., Celac V., Curajos A., Roller V., Zaharia I., Seu L., Ghețuș E. The endogen intoxication in the congenital defects of reno-urinary system in children, associated with an urinary infection. În: *Jurnalul Pediatriei*. Timișoara, România, 2010, vol. XIII, p. 35-39. Categoria C.
21. Bernic J., Curajos B., Dzero V., Curajos A., Roller V., Celac V. Particularitățile tratamentului chirurgical și evoluția postoperatorie în infecțiile de tract urinar în uropatiile malformative la copil. În: *Buletin de Perinatologie*. Chișinău, 2010, 1/(45), p.18-23. Categoria C.
22. Bernic J., Curajos B., Dzero V., Curajos A., Roller V., Celac V., Zaharia I., Ghețuș E., Seu L., Malanco S. Ureterocelul la copil. Al V-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal. În: *Arta Medica*. Ediție specială. Chișinău, 2011, p.137-139. Categoria C.
23. Bernic J., Curajos B., Dzero V., Curajos A., Roller V., Celac V., Zaharia I., Seu L., Ghețuș E., Malanco S., Revenco A. Factorii de risc și diagnosticul afecțiunilor aparatului urinar la copii. În: *Analele științifice. Asociația Chirurgicalor Pediatri Universitari din Republica Moldova*. Chișinău, 2013, vol.XVIII, p. 35-38. Categoria C. ISSN 1857-0631.
24. Bernic J., Curajos B., Dzero V., Curajos A., Roller V., Zaharia I., Seu L., Ghețuș E., Celac V., Salimov C. Stresul oxidativ în infecțiile de tract urinar la copii. Al IV-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal. În: *Arta Medica*. Ediție specială. Chișinău, 2006, p.63. Categoria C.
25. Bernic J., Curajos B., Dzero V., Roller V., Celac V. Malformațiile congenitale ale aparatului urinar la copii. Principii de diagnostic și tratament. În: *Recomandări metodice*. Chișinău, 2012, 39 p.
26. Bernic J., Curajos B., Dzero V., Roller V., Celac V., Curajos A. Uropatiile malformative la copil – sursa de infecție de tract urinar. În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2009, vol.5, p.204-209. Categoria C.
27. Bernic J., Curajos B., Dzero V., Roller V., Curajos A., Celac V., Zaharia I., Ghețuș E., Revenco I., Malanco S. Rolul speciilor reactive ale oxigenului și statusul

- antiperoxidic în infecțiile de tract urinar în uropatiile malformative la copil. În: *Analele științifice. Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din Republica Moldova*. Chișinău, 2009, vol.XI, p. 46-51. Categoria C.
28. Bernic J., Curajos B., Dzero V., Roller V., Curajos A., Celac V., Zaharia I., Seu L. Defecte congenitale ale aparatului urinar. Diagnostic prenatal și măsuri profilactice pre- și postnatale. În: *Congresul al IX-lea Național cu participare internațională al Geneticienilor și Amelioratorilor, Academia de Științe a Moldovei*. Chișinău, 2010, p.41.
 29. Bernic Jana, Celac Victoria, Curajos Anatol, Dzero Vera, Roller Victor, Zaharia Ion, Revenco Adrian, Seu Larisa, Ghețeu Eugen. Diagnosticul obstrucției congenitale a segmentului pielo-ureteral la copii. *Arta Medica* Nr. 1(70)/2019/ISSN 1810-1852/ISSNe 1810-1879.
 30. Bernic Jana, Celac Victoria, Curajos Anatol, Dzero Vera, Roller Victor, Zaharia Ion, Revenco Adrian, Seu Larisa, Ghețeu Eugen. Diagnosticul diferențial al obstrucției congenitale a segmentului pielo-ureteral la copii. *Arta Medica* Nr. 1(70)/2019/ISSN 1810-1852/ISSNe 1810-1879.
 31. Bernic Jana, Curajos Boris, Dzero Vera, Curajos Anatol, Roller Victor, Celac Victoria, Zaharia Ion, Seu Larisa, Ghețeu Eugen, Malanco Serghei, Revenco Adrian. Factorii de risc și diagnosticul afecțiunilor aparatului urinar la copii. *Analele Științifice (Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din RM)* Nr. XVIII/2013/ISSN 1857-0631
 32. BERNIC, J., CELAC, V., CURAJOS, A., DZERO, V., ROLLER, V., ZAHARIA, I., REVENCO, A., SEU, L., GHEȚEUL, E. Diagnosticul obstrucției congenitale a segmentului pielo-ureteral la copii. In: *Arta Medica* , 2019, nr. 1(70), pp. 77-79. ISSN 1810-1852.
 33. Bernic, J., Roller, V. Malformațiile congenitale ale aparatului urogenital. Noțiuni generale. În: *Urologie. Andrologie. Nefrologie chirurgicală*. Red.: Emil Ceban; USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală. Chișinău: Universul, 2020, 52-94.
 34. Bernic, J.; Curajos, B.; Dzero, V.; Roller, V.; Revenco, A.; Celac, V.; Bernic, v. Managementul medico-chirurgical în uropatiile malformative la copii. *Arta medica*. 2015, 4(57), 90-93. ISSN 1810-1852.
 35. Ceban, E., Tănase, A., Dumbrăveanu, I., Ghicavii, V., Bernic, J., Bumbu, Gh., Oprea, A., Scutelnic, Gh., Banov, P., Galescu, A., Pleșca, E., Guțu, C., Bradu, A., Arian, Iu., Ivanov, M., Pleșacov, A., Vladanov, I., Colța, A. *Urologie, andrologie, nefrologie chirurgicală*. Sub redacția Prof. Dr. Emil Ceban: manual. Chișinău: Universul, 2020. pp. 52- 94. ISBN 978-9975-47-185-5.
 36. Celac V. Actualități în diagnosticul și tratamentul medico-chirurgical în uropatiile malformative la copii în vârstă 0-3 ani. În: *Analele științifice. Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din Republica Moldova*. Chișinău, 2007, vol.IX, p. 55-59. Categoria C.
 37. Celac V. Analiza tratamentului chirurgical în hidronefroză congenitală la copil. În: *Analele științifice. Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din Republica Moldova*. Chișinău, 2010, vol.XIII, p. 39-42. Categoria C.

38. Celac V. Managementul diagnostic în uropatiile malformative la copil. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2009, 1/(20), p.172-178. Categoria C.
39. Celac V. Particularitățile diagnosticului și tratamentului medico-chirurgical în uropatiile malformative la copii până la 3 ani. În: Al X-lea Congres al Asociației Chirurgilor „N.Anestiadi” din R.Moldova. Chișinău, 2007, p.137.
40. Celac V., Curajos B., Bernic J., Curajos A., Zaharia I. Evaluarea eficienței tratamentului medico-chirurgical în uropatiile malformative. În: Analele științifice. Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din Republica Moldova. Chișinău, 2010, vol.XIII, p. 36-39. Categoria C.
41. Celac V., Petrovici V., Bernic J., Curajos A. Particularități morfologice în uropatiile malformative la copii de vârstă fragedă. În: Analele științifice. Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din Republica Moldova. Chișinău, 2009, vol.X, p.18-29. Categoria C.
42. Celac V., Petrovici V., Curajos A., Bernic J., Samciuc Ș. Rolul explorărilor morfologice în diagnosticul și prognosticul patologiilor malformative a tractului urinar superior la copii în primii 3 ani de viață. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2008, vol.4, p.67-71. Categoria C.
43. Chirurgie pediatrică. Cazuri clinice. Sub red. Acad. Eva Gudumac, CEP Medicina Chișinău, 2020, ISBN 978-9975-56-768-8, 292 p.
44. Chirurgie pediatrică. Cazuri clinice. Sub red. Prof. Bernic Jana, Chișinău, 2022, Tipografia Print- Caro, ISBN 978-9975-56-984-2, 288 p.114. Curajos B. Compendiu de urologie pediatrică. Chișinău, 2018, 320 p.
45. Curajos B. și alții. Hidronefroza la copii. Particularitățile de diagnostic și tratament. În: AȘ aACPU RM. Chișinău, 2003, p. 57-59.
46. Curajos B., Curajos A., Bernic J., Dzero V., Roller V., Celac V., Zaharia I., Sinițana N. Diagnosticul precoce a anomaliilor congenitale ale aparatului urogenital la noi-născuți și copii de vârstă fragedă. În: Analele științifice. Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din Republica Moldova. Chișinău, 2007, vol.IX, p. 53-55. Categoria C.
47. Curajos Boris, Bernic Jana, Curajos Anatol, Celac Victoria, Dzero Vera, Roller victor, Zaharia Ion, Revenco Adrian, Seu Larisa, Ghețeu Victor. Tratamentul obstrucției congenitale a segmentului pielo-ureteral la copii. Arta Medica Nr. 1(70)/2019/ISSNe 1810-1879.
48. Curajos Boris, Curajos Anatol, Celac Victoria, Revenco Adrian, Bernic Jana, Pleșca Eduard, Roller Victor, Crușelnițchi Eugen. Valoarea examinării R-izotopice în evaluarea dereglărilor urodinamice în anomaliile renourinare. Arta Medica Nr. 1(70)/2019/ISSNe 1810-1879.
49. Curajos, B.; Petrovici, V.; Bernic, J.; Dzero, V.; Curajos, A.; Celac, V.; Roller, V.; David, V.; Zaharia, I.; Revenco, A.; Seu, L.; Ghețeu, E. Un nou concept privind morfologia chirurgicală a structurii și vascularizării ureterului în normă la copii. Arta medica. 2015, 4(57), 93-95. ISSN 1810-1852.

50. Dr. I. Sârbu, Dr. Iulia Straticiu Ciongradi, Conf. Dr. S.G. Evaluarea hidronefrozei antenatale și managementul postnatal revista română de pediatrie – volumul lxi, nr. 3, an 2012.
51. Dr. Ioiart Ioan Stabilirea caracterului obstructiv al unei dilatații congenitale a tractului urinar al IV Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal pag.12-16.
52. Fuior I. și alții. Diagnosticul morfopatologic intravital în caz de hidronefroză la copii. În: Buletinul AȘM. Chișinău, 2007, Nr.2(11), p.89-93.
53. Galescu, A., Ivanov M., Ceban, E. Hidronefroza. Chișinău: Universul, 2020, pp. 234-243.
54. Gudumac E., Celac V., Bernic J., Curajos A., Zaharia I., Roller V., Seu L., Ghețu E., Malanco S. Particularitățile diagnosticului diferențial în uropatiile malformative superioare la copii în vârstă 0 - 3 ani. În: Analele științifice. Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din Republica Moldova. Chișinău, 2009, vol.X, p. 41-46. Categoria C.
55. Gudumac E., Celac V., Petrovici V., Bernic J., Zaharia I. Opțiuni diagnostice. Uropatiile malformative la copii de vârstă fragedă. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2009, vol.5, p.193-198. Categoria C.
56. Gudumac E., Dzero V., Bernic J., Celac V., Petrovici V., Curajos A., Roller V., Zaharia I., Malanco S. Considerațiuni asupra posibilităților al diagnosticului și tratamentului a unui caz aparte de hidronefroză terminală la copil. În: Analele științifice. Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din Republica Moldova. Chișinău, 2009, vol.X, p. 37-40. Categoria C.
57. Gudumac E., Petrovici V., Celac V., Sinițana L., Curajos B., Bernic J., Zaharia I. Interpretarea urorefropatiilor malformative la copii în aspect clinico-morfologic. Viziuni moderne. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2009, 1/(20), p.63-69. Categoria C.
58. Gudumac Eva, Bernic Jana, Mișina Ana, Curajos Boris, Roller Victor, Curajos Anatol, Ciuntu Angela, Celac Victoria, Revenco Adrian, Salimov Corina. Diagnosticul antenatal al malformațiilor reno-urinare la copii. Arta Medica Nr. 1(70)/2019/ISSN 1810-1852/ISSNe 1810-1879.
59. Gudumac, E., Bernic, J., Mișina, A., Curajos, B., Roller, V., Curajos, A., Ciuntu, A., Celac, V., Revenco, A., Salimov, C. Diagnosticul antenatal al malformațiilor reno-urinare la copii. In: Arta Medica , 2019, nr. 1(70), pp. 73-74. ISSN 1810- 1852.
60. Revenco Adrian. Rezultatele tratamentului chirurgical la distanță în malformațiile congenitale și afecțiunile renourinare la copii 321.14 - chirurgie pediatrică.Teză de doctor în științe medicale
61. Revenco, A. Rezultatele tratamentului chirurgical la distanță in hidronefroza congenitală și dobândită la copii. În: Buletin de Perinatologie, 2021, nr. 3(92), 12-14.

HEPATOTOXICITATEA INDUSĂ DE ALBENDAZOL LA COPII: PREZENTARE DE CAZ

Postolache S.^{1,2}, Solange Tamara Roșu^{6,7}, Bașli-Seleznirov A.^{1,2},
Secu V.^{1,2}, Vasile Eduard Roșu^{6,7}, Beresteanu C.^{1,2}, Ciobanu A.^{1,2},
Ciuntu A.^{3,5}, Gudumac E.^{4,5}

¹ Secția Dializă copii, metode extracorporale și toxicologie, IMSP IMsC,

² Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”,

³ Departamentul de Pediatrie,

⁴ Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”,

⁵ USMF „Nicolae Testemițanu”

⁶ Universitatea de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa” Iași, România

⁷ Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Sfânta Maria” Iași, România

Albendazolul este un preparat antihelmintic din clasa **benzimidazolelor**, utilizat frecvent în practica pediatrică pentru tratamentul infecțiilor cu paraziți intestinali și extraintestinali, precum *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis* și *Giardia lamblia* [1,2]. Acționează prin inhibarea polimerizării tubulinei în celulele parazitare, perturbând structura citoscheletului și absorbția nutrienților, ceea ce conduce la moartea paraziților. Deși este considerat sigur la doze terapeutice (10 mg/kg/zi), au fost raportate tot mai frecvent cazuri de hepatotoxicitate idiosincronică la copii, care se pot manifesta sub formă de hepatită acută, coleastă sau leziuni hepatocelulare mixte [1,2].

Riscul crescut de hepatotoxicitate la copii este explicat prin particularitățile fiziologice și genetice; imaturitatea metabolică hepatică și renală, capacitatea redusă de conjugare și eliminare a metaboliților activi, precum și raportul relativ mai mare doză/kg comparativ cu adulții cresc susceptibilitatea la leziuni hepatice severe chiar la doze terapeutice [1,2,4,5].

Aceste particularități pot fi explicate prin mecanisme specifice de inducere a hepatotoxicității de către albendazol, chiar la doze terapeutice:

1. Metabolizare hepatică și acumularea metaboliților:

Albendazolul este metabolizat în ficat în **albendazol-sulfoxid**-principalul metabolit active, și apoi în **albendazol-sulfon**- metabolitul inactiv. În cazul copiilor, imaturitatea enzimelor hepatice CYP450 și capacitatea redusă de conjugare cu glucuronide sau sulfați poate duce la acumularea metaboliților activi. Aceștia generează **specii reactive de oxigen (ROS)**, produc stres oxidativ și afectează mitocondriile hepatocitelor, ceea ce poate provoca necroză celulară [1,2].

2. **Reacții imun-mediate idiosincratice:**

Albendazol poate activa limfocitele T și monocitele, crescând expresia markerilor de suprafață CD86 și CD54. Această reacție imună poate declanșa inflamație hepatică independent de doză, explicând apariția hepatitei la doza terapeutică [2,3].

3. **Sensibilitate individuală:**

Polimorfismele genetice ale enzimelor CYP3A4 și ale transportorilor hepatobiliari pot determina o susceptibilitate crescută la toxicitate, explicând de ce unii copii dezvoltă hepatită chiar după administrarea standard de albendazol [3].

Mecanismele de acțiune identificate oferă explicația tabloului clinic asociat intoxicației cu albendazol, manifestările acestuia fiind adesea polimorfe. Evoluția clinică debutează în primele 3–7 zile după administrarea albendazolului, cu următoarele semne și simptome: greață, vărsături, durere abdominală difuză, mai ales în hipocondrul drept, inapetență, fatigabilitate, somnolență, icter, urină închisă la culoare, scaune decolorate, hepatomegalie și modificări biochimice, precum creșteri ale transaminazelor ALT și AST, fosfatazei alcaline (ALP) și GGT, și bilirubină totală crescută, acestea putând evolua spre insuficiență hepatică acută în formele severe [4-7].

Diagnosticul trebuie să fie prompt și diferențial. Acesta se bazează pe istoricul administrării albendazolului, apariția simptomelor și modificările biochimice hepatice, excluzând alte cauze de afectare hepatică, cum ar fi infecțiile virale, medicamentele concomitente sau bolile metabolice [1,2,4]. Tratamentul precoce poate preveni evoluția spre insuficiență hepatică acută. Strategia include oprirea imediată a albendazolului, monitorizarea atentă a funcției hepatice și suport hepatic prin hidratare. La fel, este importantă utilizarea terapiei hepatoprotectoare, incluzând agenți antioxidanți și acid ursodeoxicolic, și corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice. În cazurile severe, plasmofereza poate fi utilizată pentru eliminarea metaboliților toxici și a mediatorilor inflamatori [4,5,7,8].

Luând în considerare particularitățile clinico-paraclinice, prezentăm un caz clinic de hepatită indusă de albendazol la un copil, care ilustrează mecanismele biochimice și imunologice implicate, tabloul clinic tipic și managementul terapeutic complex, în asociere cu plasmofereza, utilizată pentru prevenirea insuficienței hepatice acute.

Scopul lucrării

Scopul acestei lucrări este analiza particularităților clinice ale intoxicațiilor acute cu albendazol la copii, prin prezentarea unui caz sever în cadrul Secției de Dializă Pediatrică, Metode Extracorporale și Toxicologie de la IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova. Lucrarea urmărește evidențierea mecanismelor care pot determina hepatotoxicitate chiar la doze terapeutice, evoluția clinică și complicațiile asociate, precum și rolul plasmoferezei ca metodă adjuvantă în cadrul tratamentului complex, subliniind importanța intervenției terapeutice precoce în prevenirea insuficienței hepatice și reducerea morbidității și mortalității la pacienții pediatrici.

Materiale și metode

Datele clinico-anamnestice și rezultatele investigațiilor paraclinice ale pacientului au fost colectate și analizate pe baza fișei medicale de staționar. Evaluarea paraclinică a inclus un set complex de investigații, cuprinzând hemoleucograma completă, analiza biochimică a sângelui pentru determinarea funcției hepatice și a altor parametri metabolici, precum și aprecierea echilibrului acido-bazic, toate acestea în scopul identificării tulburărilor metabolice asociate intoxicației și corelarea lor cu evoluția clinică a pacientului.

Rezultate

Caz clinic: Pacienta în vârstă de 8 ani, a fost internată pe **21.07.2025**, ora 20:10, în Secția Dializă copii, IMSP IMC, cu diagnosticul: **necroză hepatică acută de etiologie medicamentoasă (Albendazol), hepatită toxică, insuficiență hepatică acută gr. I, posibilă septicemie**, stare extrem de gravă determinată de **sindrom citolitic și colestatic sever** (ALT 6126 U/L, AST 8017 U/L, BT/BD 129,4/125,2 $\mu\text{mol/L}$).

Anamnez morbi: Conform datelor anamnestice relatate de mamă, în perioada 03.07–05.07, copilului i s-a administrat suspensie de Albendazol în doză de 400 mg/10 ml timp de 3 zile consecutiv, asociat cu tratament cu antibiotic (Susp. Claritromicină). La data de 15.07 au apărut primele simptome: febră până la 39,0°C, paloare, galesă, dureri faringiene și

abdominale, însoțite de vome repetate. La indicația medicului de familie, mama a solicitat efectuarea analizelor la un centru medical mprivat, unde au fost evidențiate semne de afectare hepatică (ALT 152 U/L, AST 98 U/L, GTP 56 U/L), pentru care s-a recomandat rehidratare și enterosorbenți, fără ameliorare clinică.

La data de 20.07, mama a observat instalarea icterului sclero-tegumentar, apariția urinei hiperchrome, nauseei, apariția vomelor, asteniei, durerilor abdominale și a febrei 38,8°C. Odată cu progresia manifestărilor clinice și agravarea insuficienței hepatice, pacienta a fost internată pe 21.07.2025 în Secția Dializă copii, pentru evaluare și tratament complex.

Examenul obiectiv: La internare, pacienta se afla în stare extrem de gravă, stabilă, determinată de sindromul toxic, prezentând astenie marcată și slăbiciune accentuată. Parametrii vitali: T 38.5°C, FR 16/min, FCC 84/min, TA 101/55 mmHg, SpO₂ 99%, M 23,5 kg. Apatic, somnolent, scor FOUR 14 puncte. Copilul este conștient, adecvat, orientat temporo-spațial, OD=OS. Tegumentele și mucoasele sunt vizibil icterice, curate, uscate. Edeme absente. Limba umedă, saburată.

Examenul paraclinic: La internare, copilul a prezentat un tablou biochimic sever, cu citoliză hepatică masivă (ALAT 6126 U/L, ASAT 8017 U/L) și icter intens evidențiat prin bilirubină totală 129,4 mg/dL și directă 125,2 mg/dL, asociate cu tulburări importante de coagulare (INR 2,12, protrombină 31,6%, fibrinogen 1,13 g/L), sugestive pentru insuficiență hepatică acută fulminantă. S-a inițiat tratament complex cu monitorizare activă, terapie infuzională de detoxifiere, hepatoprotectoare, albumină, membranostabilizatori, enterosorbenți, terapie simptomatică și transfuzie de PPC 10 ml/kg, urmate de efectuarea plasmaferezei. După administrarea tratamentului, s-a observat o ameliorare semnificativă a parametrilor hepatici: ALAT a scăzut progresiv la 3769 U/L și apoi 2115 U/L, iar ASAT la 3988 U/L și ulterior 1250 U/L. Bilirubina totală s-a redus la 142,2 mg/dL și apoi la 124,7 mg/dL, iar bilirubina directă de la 127 mg/dL a scăzut la 5,6 mg/dL, indicând o diminuare a citolizei și o reluare treptată a funcției hepatice. La externare, valorile biochimice au continuat să se îmbunătățească, cu transaminaze aflate în regresie marcată (ALAT 248 U/L, ASAT 29,9 U/L), bilirubina totală scăzută la 9,2 mg/dL și o stabilizare treptată a funcțiilor hepatice și a statusului general, indicând un răspuns terapeutic favorabil.

Discuții

Intoxicația cu albendazol la copii, poate produce afectare hepatică severă prin metabolizarea sa în compuși hepatotoxici. În acest caz, copilul a prezentat rapid un sindrom de insuficiență hepatică acută fulminantă, caracterizat prin creșteri extreme ale transaminazelor, icter marcat și coagulopatie, modificări tipice pentru necroză hepatocelulară indusă medicamentos.

Terapia de suport intensiv, incluzând reechilibrare hidroelectrolitică, hepatoprotectoare, PPC și corticosteroizi, a fost esențială pentru stabilizarea funcțiilor vitale. Aplicarea plasmoferezei a avut un rol important în eliminarea produselor toxice circulante și în ameliorarea coagulopatiei, contribuind la scăderea progresivă a transaminazelor și bilirubinei. Evoluția favorabilă demonstrează importanța diagnosticului precoce și a intervenției rapide în cazuri de hepatotoxicitate indusă de albendazol.

Concluzii

1. Intoxicația cu albendazole la copii provoacă insuficiență hepatică acută fulminantă, caracterizată prin citoliză severă, hiperbilirubinemie și coagulopatie importantă, necesitând recunoaștere rapidă pentru prevenirea complicațiilor severe.
2. Diagnosticul precoce și evaluarea completă a funcțiilor hepatice, renale și a parametrilor de coagulare reprezintă elemente fundamentale pentru inițierea terapiei complexe și pentru îmbunătățirea prognosticului.
3. Managementul terapeutic multidisciplinar, incluzând reechilibrare hidroelectrolitică, hepatoprotectoare, administrarea de PPC, albumină, corticosteroizi și plasmofereză, s-a dovedit eficient în reducerea markerilor de citoliză și ameliorarea coagulopatiei, contribuind la stabilizarea funcțiilor vitale.
4. Evoluția favorabilă a stării pacientului, subliniază importanța intervenției rapide, adaptate particularităților pediatrie și raportului doză/greutate corporală, precum și valoarea unei monitorizări continue și a unui tratament individualizat în cazuri de intoxicații medicamentoase potențial hepatotoxice.

Bibliografie

1. Dragutinović, N., et al. (2022). *Acute hepatitis in a paediatric patient: immune-mediated drug-induced liver injury or albendazole-induced autoimmune hepatitis?* The Journal of Infection in Developing Countries.

2. Dijmărescu, I., et al. (2022). *Drug-Induced Hepatitis in Children: The Experience of a Single Center in Romania*. *Children*, 9(8), Article 1136.
3. Chai, J. Y., et al. (2021). *Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Beyond: Safety and Pharmacology Review*. *International Journal for Parasitology*.
4. *Drug Acute Liver Failure in Children Caused by Albendazole*. (2023). *Studii pediatrice*.
5. Maris, B. R., et al. (2025). *Drug-Induced Liver Injury — Pharmacological Spectrum Among Children*. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(5), Article 2006.
6. Salehi, B., et al. (2021). *Hepatotoxicity in Pediatric Patients Induced by Anthelmintics: Case Reports and Mechanisms*. *Pediatric Gastroenterology Review*, 18(2), 112-124.
7. Patel, K., et al. (2020). *Drug-Induced Liver Injury in Children: Role of Extracorporeal Detoxification Techniques*. *Clinical Pediatric Hepatology*, 12(1), 45-56.
8. Zhang, L., et al. (2019). *Idiosyncratic Hepatotoxicity of Albendazole in Pediatric Populations: A Review*. *Pediatric Toxicology Journal*, 15(3), 201-214.

IMPACTUL COVID-19 ASUPRA PACIENȚILOR CU INFARCT MIOCARDIC ACUT CANDIDAȚI PENTRU INTERVENȚIA DE BYPASS AORTO-CORONARIAN

Al Namat Razan ¹, Al Namat Dina ^{2,3}, Duceac Doina Letitia ⁴,
Al Namat Nadia ^{4,5}, Goroftei Bogdan Elena Roxana ⁴,
Duceac (Covrig) Madalina^{4,5}, Zlavog Ana Maria ^{4,5},
Roșca Romulus Adrian ^{1,3}, Țarcă Elena ^{2,3}

¹Universitatea "Apollonia" din Iași, 700511 Iași, România.

²Facultatea de Medicina, Universitatea de Medicina si Farmacie "Grigore T. Popa", 700115 Iași, România.

³Spitalul Clinic de Urgente pentru Copii "Sfânta Maria", 700309 Iași, România.

⁴Facultatea de Medicină și Farmacie, Centrul de Cercetare în Domeniul Medico-Farmaceutic, Universitatea "Dunărea de Jos", 800008 Galați, România.

⁵Școala Doctorală de Științe Biomedicale, Universitatea "Dunărea de Jos", 800008 Galați, România.

Rezumat

Relația dintre biomarkerul cardiac clasic Troponina I și T (cTnI, cTnT) și infarctul miocardic acut (STEMI) la pacienții cu COVID-19 este pe departe de a fi elucidată. Mai mult, superoxid dismutaza (SOD), un marker al stresului oxidativ, a fost asociat cu ischemia cardiacă. De asemenea, Galectina-3 are un rol important în definirea relației dintre fibroză cardiacă și COVID-19. Nu există studii privind efectul infecției cu virusul SARS-CoV-2 și al vaccinării asupra pacienților cu STEMI și a biomarkerilor menționați anterior. **Scop:** studiul nostru prospectiv monocentric evaluează relația dintre infecția COVID-19 cu/fără vaccinare și valoarea SOD și Galectinei-3 la pacienții cu STEMI. **Material și metode:** În total, 93 de pacienți cu STEMI și infecția cu virus SARS-CoV-2 au fost incluși în analiză; pacienții au fost împărțiți în două grupuri în funcție de statutul de vaccinare împotriva COVID-19. Au fost investigați ecografic și prin teste de laborator a biomarkerilor pentru ischemie cardiacă, stresul oxidativ și fibroză cardiacă. **Rezultate:** În total, au fost incluși 93 de pacienți, majoritatea fiind bărbați (72,0%), 45,2% (n = 42) fiind vaccinați împotriva SARS-CoV-2; vârsta medie a pacienților vaccinați este de 62 de ani, iar 57% (n = 53) sunt fumători;

hipertensiunea arterială a fost mai frecventă la persoanele nevaccinate (62,7%) comparativ cu 28,6% la persoanele vaccinate ($p = 0,015$), și 90,5% dintre persoanele vaccinate au prezentat STEMI, comparativ cu 96,1% dintre cele nevaccinate. Revascularizarea cu un stent a fost realizată în 47,6% dintre persoanele vaccinate și 72,5% dintre persoanele nevaccinate ($p = 0,015$). Galectina-3 a fost ușor mai redusă la pacienții vaccinați comparativ cu cei nevaccinați. Galectina-3 a fost ușor mai redusă la pacienții vaccinați comparativ cu pacienții nevaccinați (0,73 vs. 0,99; $p = 0,202$), iar nivelul mediu de Cu/ZnSOD a fost ușor mai redus la pacienții vaccinați comparativ cu pacienții nevaccinați (0,84 vs. 0,91; $p = 0,740$). Concluzii: În ceea ce privește starea funcțională a pacienților cu infecție SARS-CoV-2, rezultatele analizei noastre monocentrice nu au evidențiat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a biomarkerilor stresului oxidativ și fibroză cardiacă în cazul pacienților vaccinați împotriva COVID-19 comparativ cu cei nevaccinați împotriva COVID-19.

Cuvinte cheie: *vaccinare COVID-19; infecție cu SARS-CoV-2; infarctul miocardic acut (STEMI); fibroză cardiacă; stresul oxidativ.*

Introducere

Luna ianuarie 2020 a reprezentat începutul dezvoltării globale a vaccinurilor împotriva secvențierii coronavirusului sindromului respirator acut sever 2 (SARS-CoV-2), agentul etiologic al bolii provocate de coronavirusul 2019 (COVID-19). Au apărut preocupări semnificative cu privire la siguranța noilor vaccinuri împotriva coronavirusului, majoritatea legate de rapiditatea cercetărilor pentru vaccine și a procesului de dezvoltare [1].

Există, de asemenea, studii care demonstrează potențialul mecanism al evenimentelor adverse cardiovasculare în urma vaccinului anti-COVID-19, deși mecanismul fiziopatologic rămâne neclar. Este posibil ca vaccinul ARNm să declanșeze un răspuns imun în care ARNm este detectat ca un antigen la persoanele predispuse genetic [2]. Când sunt activate cascadele inflamatorii, în urma expresiei de citokine de către receptorii dendritici și Toll-like, are loc un răspuns imunomodulator împotriva ARNm, iar acest lucru poate duce la miocardită și alte reacții sistemice [3].

Scopurile studiului

Acest studiu contribuie la literatura științifică aflată în dezvoltare cu privire la pandemia de COVID-19 evaluând impactul vaccinării împotriva

COVID-19 asupra inflamației sistemice, stresului oxidativ (superoxid dismutaza - SOD), și markerilor de fibroză miocardică (Galectina-3) la pacienți cu infarct miocardic acut (STEMI).

Materiale și metode

1.1. Prezentare generală și coordonate ale studiului

Studiul a fost desfășurat prospectiv pe o perioadă de 24 de luni, a înrolat pacienți care și-au exprimat consimțământul la participare în studiu, vaccinați și nevaccinați împotriva infecției COVID-19, internați pentru infarct miocardic acut (STEMI), cu infecție COVID-19 confirmată în trecut sau în prezent, la Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. George I.M. Georgescu” din orașul Iași din NE României în perioada 2021 – 2023.

1.2. Criterii de includere și excludere

Pacienții au fost înrolați pe baza următoarelor criterii: consimțământ informat scris; internare cu STEMI în Clinica de Chirurgie Cardiovasculară a Institutului de Boli Cardiovasculare din Iași, România; status post-COVID-19 aproximativ cu 3 luni înainte de acest eveniment cardiovascular acut major; tulburări ale metabolismului lipidelor și al glicemiei (sindrom metabolic); indice de masă corporală (IMC) $> 25 \text{ kg/m}^2$; vârsta cuprinsă între 40 și 90 de ani. Criteriile de excludere: pacienții internați pentru alte afecțiuni decât infarctul miocardic; fără infecție COVID-19 în antecedente; afecțiuni psihiatrice; lipsa complianței; boală oncologică în evoluție.

Rezultate

În tabelul de mai jos, sunt prezentate câteva date demografice și comorbidități (Tabelele 1 și 2). În total, au fost incluși 93 de pacienți, majoritatea de sex masculin (72,0%); vârsta medie a pacienților vaccinați este de 62 de ani, în timp ce vârsta medie a celor nevaccinați este de 57 de ani. Se poate observa că 57% ($n = 53$) din grupul studiat sunt pacienți fumători care, la rândul lor au fost distribuiți într-un procent de 45,2% ($n = 19$) ca fiind vaccinați, iar 66,7% ($n = 34$) nevaccinați. În ceea ce privește câteva dintre comorbiditățile selectate în studiu, observăm că hipertensiunea arterială de gradul 1, care este un factor de risc pentru infarctul miocardic, se găsește cu o frecvență mai mare la persoanele nevaccinate (62,7%) față de 28,6% la cele vaccinate ($p = 0.001$) - a se vedea Tabelul 1.

Insuficiența cardiacă în rândul pacienților vaccinați și nevaccinați a fost distribuită în cele 4 forme de gravitate conform NYHA. Putem observa că în grupul celor vaccinați, majoritatea pacienților au asociat insuficiență cardiacă

de clasa NYHA II (42,9%), urmată de insuficiență cardiacă de clasa NYHA III (38,1%).

Tabelul 1. Caracteristici inițiale în raport cu vaccinarea împotriva COVID-19.

Caracteristici	Cohorta totală (n = 93)	Vaccinare (n = 42)	Fără vaccinare (n = 51)	Valoarea p pentru testul Chi-pătrat
Date demografice				
Vârsta medie, ani	59	62	57	0,021 ⁽¹⁾
Sex masculin, n (%)	67 (72,0%)	29 (69,0%)	38 (74,5%)	0,560
Fumător, n (%)	53 (57,0%)	19 (45,2%)	34 (66,7%)	0,037
Comorbidități				
Obezitate, n (%)	60 (64,5%)	27 (64,3%)	33 (64,7%)	0,966
HTA, n (%)	84 (90,3%)	38 (90,5%)	46 (90,2%)	0,964
Grad HTA, n (%)				
1	44 (47,3%)	12 (28,6%)	32 (62,7%)	0,001
2	24 (25,8%)	17 (40,5%)	7 (13,7%)	0,004
3	17 (18,3%)	9 (21,4%)	8 (15,7%)	0,478
Clasă ICC, n (%)				
1	11 (11,8%)	3 (7,1%)	8 (15,7%)	0,221
2	43 (46,2%)	18 (42,9%)	25 (49,0%)	0,555
3	28 (30,1%)	16 (38,1%)	12 (23,5%)	0,130
4	6 (6,5%)	3 (7,1%)	3 (5,9%)	0,807
DZ, n (%)	7 (7,5%)	3 (7,1%)	4 (7,8%)	0,990
Glicemie dezechilibrată, n (%)	40 (43,0%)	18 (42,9%)	22 (43,1%)	0,898
Dislipidemie, n (%)	88 (94,6%)	41 (97,6%)	47 (92,2%)	0,226
BAC, n (%)	88 (94,6%)	40 (95,2%)	48 (94,1%)	0,811
IM, n (%)	2 (2,2%)	2 (4,8%)	0 (0,0%)	0,117
BCR, n (%)	13 (14,0%)	10 (23,8%)	3 (5,9%)	0,012
COVID-19, n (%)	58 (62,4%)	40 (95,2%)	18 (35,3%)	0,001

⁽¹⁾ testul t pentru Egalitatea Mijloacelor. Abrevieri: HTA = Hipertensiune arterială; ICC = Insuficiență cardiacă cronică; DZ = Diabet zaharat; BAC = Boală arterială coronariană; IM = Infarct miocardic; BCR = Boală cronică de rinichi.

Referitor la tipul intervenției chirurgicale, 2,4% din pacienții vaccinați au efectuat by-pass coronarian comparativ cu 5,9% din cei nevaccinați ($p = 0,394$). Intervențiile asupra valvulopatiilor au fost realizate în procent de 2,0% doar în rândul persoanelor nevaccinate ($p = 0,217$).

Tabelul 2. Caracteristici clinice în raport cu vaccinarea împotriva COVID-19.

Caracteristici	Cohorta totală (n = 93)	Vaccinare (n = 42)	Fără vaccinare (n = 51)	Valoarea p pentru testul Chi-pătrat
Complicații				
Șoc, n (%)	2 (2,2%)	1 (2,4%)	1 (2,0%)	0,890
Stop cardiac, n (%)	2 (2,2%)	1 (2,4%)	1 (2,0%)	0,890
Zile de spitalizare, media $\pm$ AS (mediana/limite)	6,70 $\pm$ 3,07 (6/2–23)	7,12 $\pm$ 2,57 (7/3–13)	6,35 $\pm$ 3,42 (6/2–23)	0,010^(*)
HAM D, media $\pm$ AS (mediana/limite)	13,88 $\pm$ 3,34 (12/10–19)	13,33 $\pm$ 3,06 (13/10–19)	14,33 $\pm$ 3,52 (14/10–19)	0,152 ^(*)
HAM A, media $\pm$ AS (mediana/limite)	21,62 $\pm$ 3,37 (20/17–26)	21,19 $\pm$ 3,36 (21/17–26)	21,98 $\pm$ 3,36 (22/17–26)	0,262 ^(*)
Proceduri efectuate				
CABG, n (%)	4 (4,3%)	1 (2,4%)	3 (5,9%)	0,394
Scorul SYNTAX, media $\pm$ AS (mediana/limite)	27,13 $\pm$ 2,78 (26,9/21,3– 33,0)	27,58 $\pm$ 2,87 (27,6/21,3– 32,0)	26,76 $\pm$ 2,68 (26,6/21,6– 33,0)	0,153
Valvulopatie, n (%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)	0,271

^(*) Testul t pentru Egalitatea mijloacelor, CABG = Bypass cu greșă a arterei coronariene, HAM-D = Scala Hamilton de evaluare a depresiei, HAM-A = Scala Hamilton de evaluare a anxietății.

Distribuția privind tratamentul intervențional al pacienților atât vaccinați cât și nevaccinați este prezentată în Tabelul 3. Putem observa că 91,4% dintre pacienți au beneficiat de tratament intervențional. În total, 90,5% dintre persoanele vaccinate s-au prezentat cu STEMI, comparativ cu 96,1% din grupul celor nevaccinați. Numărul celor cu non-STEMI este mai mare, cu o distribuție de 9,5% în grupul celor vaccinați și 3,9% în grupul celor nevaccinați.

Tabelul 3. Intervenție coronariană percutanată (PTCA) după COVID-19.

Caracteristici	Cohorta totală (n = 93)	Vaccinare (n = 42)	Fără vaccinare (n = 51)	Valoarea <i>p</i> pentru testul Chi-pătrat
PTCA, n (%)	85 (91,4%)	38 (90,5%)	47 (92,2%)	0,774
STEMI, n (%)	87 (93,5%)	38 (90,5%)	49 (96,1%)	0,251
nonSTEMI, n (%)	6 (6,5%)	4 (9,5%)	2 (3,9%)	0,273
Opacități pe radiografie, n (%)	28 (30,1%)	13 (31,0%)	15 (29,4%)	0,872
Nr. de DES, n (%)				
1	57 (61,3%)	20 (47,6%)	37 (72,5%)	0,015
2	18 (19,4%)	14 (33,3%)	4 (7,8%)	0,002
3	8 (8,6%)	3 (7,1%)	5 (9,8%)	0,651
4	2 (2,2%)	1 (2,4%)	1 (2,0%)	0,890

PTCA—angioplastie coronariană percutanată transluminală; STEMI—infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST; Non-STEMI—infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST; DES- stent farmacologic activ.

Un alt parametru studiat, dar fără corelație statistică, a fost activitatea superoxid dismutazei—analiza care cuantifică nivelul de stres oxidativ. Acesta a avut o valoare de $0,84 \pm 1,02$ ng/ml în subgrupul celor vaccinați și de $0,91 \pm 1,13$ ng/ml în subgrupul celor nevaccinați, Tabelul 4.

Tabelul 4. Parametrii biologici în raport cu vaccinarea împotriva COVID-19.

Parametri	Grupul cu vaccinare (n = 42)	Grupul fără vaccinare (n = 51)	Valoarea <i>p</i> pentru testul <i>t</i> -student
INR	$1,10 \pm 0,14$	$1,11 \pm 0,19$	0,740
CRP	$27,02 \pm 6,99$	$31,73 \pm 5,79$	0,602
Fibrinogen	$493,05 \pm 149,54$	$499,43 \pm 124,53$	0,823
Uree	$42,31 \pm 21,66$	$43,43 \pm 19,09$	0,791
Creatinină	$0,97 \pm 0,19$	$0,98 \pm 0,26$	0,719
Galectina-3	$0,73 \pm 0,20$ (0,73/0,42–1,18)	$0,99 \pm 0,18$ (0,99/0,35–8,54)	0,202
Cu/ZnSOD	$0,84 \pm 1,02$ (0,83/0,19–6,57)	$0,91 \pm 1,13$ (0,92/0,15–6,09)	0,740

INR= International normalized ratio, CRP= Proteina C reactiva, Cu/ZnSOD= superoxid dismutaza.

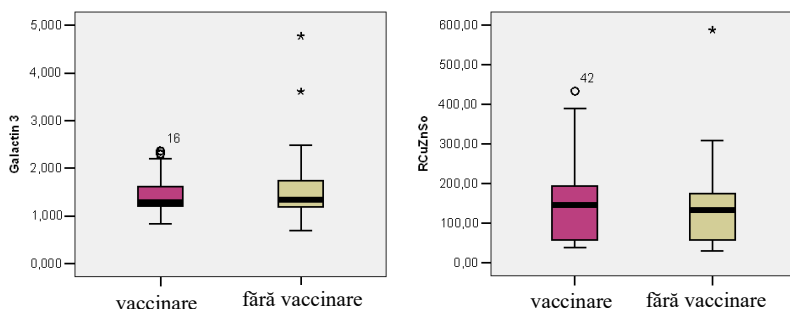


Figura 1. Distribuția pacienților în funcție de valoarea Galectinei-3 și SOD în grupul celor vaccinați și nevaccinați.

Nivelul mediu al Galectinei-3 a fost ușor mai redus la pacienții vaccinați comparativ cu pacienții nevaccinați (0,73 față de 0,99; $p = 0,202$), iar nivelul mediu al Cu/ZnSOD a fost ușor mai redus la pacienții vaccinați comparativ cu pacienții nevaccinați (0,84 față de 0,91; $p = 0,740$) - a se vedea Figura 1.

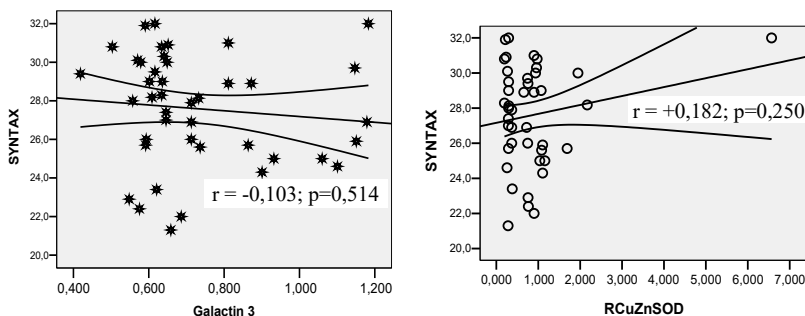
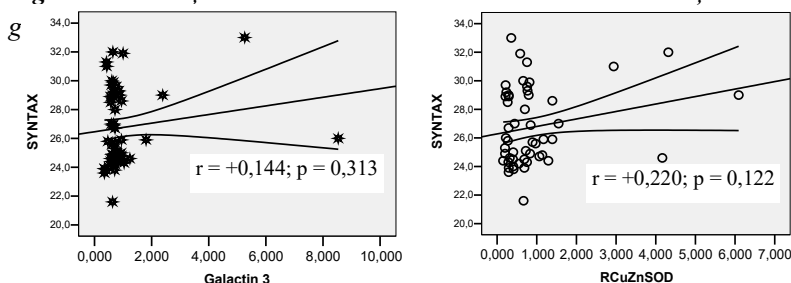


Figura 2. Corelația scorului SYNTAX cu valoarea Galectinei-3 și SOD în grupul celor vaccinați.

Scorul SYNTAX a fost de $27,58 \pm 2,87$ în rândul pacienților vaccinați comparativ cu $26,76 \pm 2,68$ în rândul pacienților nevaccinați ($p = 0,153$) (Figura 2).

Figura 3. Corelația scorului SYNTAX cu valoarea Galectinei-3 și SOD în



Scorul SYNTAX a fost de $27,58 \pm 2,87$ în rândul pacienților vaccinați comparativ cu $26,76 \pm 2,68$ în rândul pacienților nevaccinați ($p = 0,153$) însă nivelul mediu al Galectinei-3 a fost ușor mai redus la pacienții vaccinați comparativ cu pacienții nevaccinați (0,73 față de 0,99; $p = 0,202$), împreună cu nivelul mediu al Cu/ZnSOD care a fost ușor mai redus la pacienții vaccinați comparativ cu pacienții nevaccinați (0,84 față de 0,91; $p = 0,740$) (Figura 3).

Tablel 5. Scorurile de risc cardiovascular în raport cu vaccinarea împotriva COVID-19.

Scorul de risc cardiovascular	Grupul cu vaccinare (n=42)	Grupul fără vaccinare (n=51)	Valoarea p pentru testul t -student
FRAMINGHAM, mean $\pm$ SD; limits	9.60 $\pm$ 6.47; 1.1-26.0	7.31 $\pm$ 4.76; 1.7-23.9	0.050
PROCAM, mean $\pm$ SD; limits	50.79 $\pm$ 9.80; 24.0-64.0	52.20 $\pm$ 7.94; 27.0-59.0	0.445
ASSIGN, mean $\pm$ SD; limits	40.40 $\pm$ 23.80; 4.0-99.0	36.63 $\pm$ 17.56; 10.0-84.0	0.381
QRISK2, mean $\pm$ SD; limits	29.51 $\pm$ 14.88; 2.0-66.2	31.45 $\pm$ 9.26; 4.5-46.2	0.445
CRUSADE, mean $\pm$ SD; limits	40.2 $\pm$ 12.76; 15.0-68.0	46.49 $\pm$ 12.57; 17.0-68.0	0.016
ASCVD, mean $\pm$ SD; limits	29.09 $\pm$ 17.23; 0.7-65.0	35.36 $\pm$ 16.28; 2.2-66.0	0.075

Scorurile de risc cardiovascular; FRAMINGHAM; PROCAM; ASSIGN; QRISK2; CRUSADE; ASCVD= scorul de ateroscleroza cardiovasculară.

Se observă în tabelul 5 ca în lotul pacienților vaccinați, scorul FRAMINGHAM este semnificativ mai crescut (9.60 vs 7.31; $p=0.05$), iar scorul CRUSADE semnificativ mai redus (40.2 vs 46.49; $p=0.16$) însă fara modificări semnificativ statistic în cea ce privește celelate scoruri de risc cardiovascular în raport cu vaccinarea anti- COVID-19.

Discuții

De la începutul infecției cu SARS-CoV-2, multe aspecte medicale, economice, sociale și educaționale s-au schimbat în mod ireversibil [4,5]; din punct de vedere medical, au fost desfășurate numeroase studii cu privire la consecințele acestei epidemii asupra stării de sănătate a populației. Cercetătorii au publicat și câteva analize sistematice referitoare la relația dintre afecțiunile cardiovasculare (CV) și consecințele COVID-19. Complicațiile care au apărut cu cea mai mare frecvență au fost complicațiile cardiace, iar boala cardiovasculară este cea mai frecventă comorbiditate. Studii recente au demonstrat că complicația majoră după vaccinarea împotriva COVID-19 a fost accidentul vascular cerebral ischemic, pe baza numărului de evenimente rezultate din timpul perioadei de risc de 21 de zile [6,7]. În rândul persoanelor cu tulburări cerebrovasculare ($n=286$) și cărora li s-a administrat recent ARNm-1273 (Moderna) sau BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) ($n=1.398.074$), au existat 246 de cazuri de accident vascular cerebral ischemic acut. Al patrulea cel mai frecvent eveniment din studiul nostru, miocardita, a fost raportat din ce în ce mai mult în studiile care au evaluat siguranța ARNm-1273 (Moderna) și BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), iar majoritatea cazurilor au loc după a doua doză [8,9].

În studiul de față, insuficiența cardiacă atât în rândul celor vaccinați cât și a celor nevaccinați a fost distribuită în cele 4 forme de gravitate conform NYHA. Putem observa că, în grupul celor vaccinați, majoritatea au asociat insuficiență cardiacă de clasa NYHA II (42,9%), urmată de insuficiență cardiacă de clasa NYHA III (38,1%) și doar o mică parte au prezentat cea mai gravă formă de insuficiență cardiacă (7,1%). În ceea ce privește grupul pacienților nevaccinați, ierarhia severității insuficienței cardiace a fost asemănătoare: NYHA II (49%); NYHA III (23,5%); NYHA IV (5,9%), ceea ce confirmă datele prezentate în studii publicate recent. O altă comorbiditate inclusă în studiu a fost diabetul zaharat, Doar un total de 7 persoane (7,5%) din grupul studiat a prezentat diabetul zaharat ca diagnostic, acesta reprezentând 7,1% din grupul celor vaccinați și 7,8% din grupul celor nevaccinați, însă fără a avea vreo relevanță statistică ($p=0,990$). Un număr

mai semnificativ de persoane au prezentat în schimb toleranță scăzută la glucoză: 42,9% din totalul persoanelor vaccinate, față de 43,1% dintre persoanele nevaccinate ($p = 0,898$) [10-12].

Referitor la complicații, am evaluat scorul de depresie și anxietate cu ajutorul scalei Hamilton. Astfel, am putut concluziona că în grupul de pacienți vaccinați, media HAM-D a fost de $13,33 \pm 3,06$ puncte, iar în rândul pacienților nevaccinați, media a fost de $14,33 \pm 3,52$ puncte, ceea ce înseamnă o depresie ușoară cu un $p = 0,152$. În plus, în ceea ce privește nivelul de anxietate, ambele subgrupuri au asociat scoruri ce se încadrează la forma ușor-moderată de anxietate (HAM-A = $21,9 \pm 3,36$ puncte—vaccinați; HAM-A = $21,98 \pm 3,36$ puncte—nevaccinați) [11,13].

În ceea ce privește tipul intervenției chirurgicale, 2,4% din pacienții vaccinați au efectuat bypass coronarian față de 5,9% din cei nevaccinați ($p = 0,394$), deși scorul SYNTAX a fost de $27,58 \pm 2,87$ la pacienții vaccinați comparativ cu $26,76 \pm 2,68$ la pacienții nevaccinați ($p = 0,153$)[14]. Intervențiile asupra valvulopatiilor s-au realizat în procent de 2,0% doar în rândul pacienților nevaccinați ($p = 0,271$). Putem observa că 91,4% din pacienți au beneficiat de tratament intervențional. În total, 90,5% dintre persoanele vaccinate s-au prezentat cu STEMI, față de 96,1% din cei nevaccinați. Revascularizarea cu un stent s-a realizat cu succes în rândul a 47,6% din grupul de pacienți vaccinați, în timp ce în rândul pacienților nevaccinați procentul a fost mai mare, de 72,5% ($p = 0,015$)[15]. Pe de altă parte, cei vaccinați și care au avut nevoie de două stenturi au fost într-un procent de 33,3%, față de 7,8% dintre persoanele nevaccinate ($p = 0,002$), ceea ce susține datele din literatura de specialitate [16].

Dintre parametrii studiați care nu au o corelație statistică, a fost activitatea superoxid dismutazei, analiza care cuantifică nivelul de stres oxidativ[17]. Acesta a avut o valoare de $0,84 \pm 1,02$ ng/ml în subgrupul celor vaccinați și de $0,91 \pm 1,13$ ng/ml în subgrupul celor nevaccinați. Galectina-3 este o lectină de legare a β -galactozidazei, importantă în numeroase activități biologice din diferite organe, dintre care menționăm apariția incipientă a fibrozei[18]. Nivelurile acesteia în rândul pacienților vaccinați ($0,73 \pm 0,20$ ng/ml) au fost mai mici, comparativ cu cei nevaccinați ($0,99 \pm 0,18$ ng/ml), însă fără a avea semnificație statistică [19,20].

Concluzii

Rezultatele analizei noastre unicentrice au demonstrat că nu există nicio scădere semnificativă din punct de vedere statistic a stresului oxidativ și a

biomarkerilor de fibroză cardiacă alături de complicații cardiovasculare în urma STEMI tratat cu angioplastie coronariană percutanată (PCI) în cazul pacienților vaccinați împotriva COVID-19 comparativ cu pacienții cărora nu li s-a administrat vaccinul anti-COVID-19 și în special în cazul candidaților pentru CABG (scorul SYNTAX mare >22 are indicația de CABG).

Referințe bibliografice

1. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cardenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 2187–2201.
2. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* **2021**, *397*, 99–111.
3. Moreira ED Jr, Kitchin N, Xu X, Dychter SS, Lockhart S, Gurtman A, et al. Safety and efficacy of a third dose of BNT162b2 COVID-19 vaccine. *N. Engl. J. Med.* **2022**, *386*, 1910–1921.
4. Abdel Moneim A, Radwan MA, Yousef AI. COVID-19 and cardiovascular disease: Manifestations, pathophysiology, vaccination, and long-term implication. *Curr. Med. Res. Opin.* **2022**, *38*, 1071–1079.
5. Notarte KI, Guerrero-Arguero I, Velasco JV, Ver AT, Santos De Oliveira MH, Catahay JA, et al. Characterization of the significant decline in humoral immune response six months post-SARS-CoV-2 mRNA vaccination: A systematic review. *J. Med. Virol.* **2022**, *94*, 2939–2961.
6. Pomara C, Sessa F, Ciaccio M, Dieli F, Esposito M, Garozzo SF, et al. Post-mortem findings in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *Haematologica* **2021**, *106*, 2291–2293.
7. Ma L, Song K, Huang Y. Coronavirus disease-2019 (COVID-19) and cardiovascular complications. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **2021**, *35*, 1860–1865.
8. Hulscher N, Procter BC, Wynn C, McCullough PA. Clinical Approach to Post-acute Sequelae After COVID-19 Infection and Vaccination. *Cureus* **2023**, *15*, e49204.
9. Ghini V, Meoni G, Pelagatti L, Celli T, Veneziani F, Petrucci F, et al. Profiling metabolites and lipoproteins in COMETA, an Italian cohort of COVID-19 patients. *PLoS Pathog.* **2022**, *18*, e1010443.
10. Haaf P, Kuster GM, Mueller C, Berger CT, Monney P, Burger P, et al. The very low risk of myocarditis and pericarditis after mRNA COVID-19 vaccination should not discourage vaccination. *Swiss Med. Wkly.* **2021**, *151*, w30087.

11. Filipeanu D, Luca FA, Maha LG, Țarcă V, Țigănaș C. The nexus between digital skills' dynamics and employment in the pandemic context. *East. J. Eur. Stud.* **2024**, *14*, 245–264.
12. Klein NP, Lewis N, Goddard K, Fireman B, Zerbo O, Hanson KE, et al. Surveillance for adverse events after COVID-19 mRNA vaccination. *JAMA* **2021**, *326*, 1390–1399.
13. Elrashdy F, Tambuwala MM, Hassan SS, Adadi P, Seyran M, Abd El-Aziz TM, et al. Autoimmunity roots of the thrombotic events after COVID-19 vaccination. *Autoimmun. Rev.* **2021**, *20*, 102941.
14. Koh JS, Hoe RHM, Yong MH, Chiew HJ, Goh Y, Yong KP, et al. Hospital-based observational study of neurological disorders in patients recently vaccinated with COVID-19 mRNA vaccines. *J. Neurol. Sci.* **2021**, *430*, 120030.
15. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. *Circulation* **2021**, *144*, 471–484.
16. Das BB, Moskowitz WB, Taylor MB, Palmer A. Myocarditis and pericarditis following mRNA COVID-19 vaccination: What do we know so far? *Children* **2021**, *8*, 607.
17. Cai C, Peng Y, Shen E, Huang Q, Chen Y, Liu P, et al. A comprehensive analysis of the efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Mol. Ther.* **2021**, *29*, 2794–2805.
18. Lazaros G, Klein AL, Hatziantoniou S, Tsioufis C, Tsakris A, Anastassopoulou C. The novel platform of mRNA COVID-19 vaccines and myocarditis: Clues into the potential underlying mechanism. *Vaccine* **2021**, *39*, 4925–4927.
19. Gualano MR, Rossi MF, Borrelli I, Santoro PE, Amantea C, Daniele A, et al. Returning to work and the impact of post COVID-19 condition: A systematic review. *Work* **2022**, *73*, 405–413.
20. Taquet M, Sillett R, Zhu L, Mendel J, Camplisson I, Dercon Q, et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: An analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. *Lancet Psychiatry* **2022**, *9*, 815–827.

CORECȚIA DINAMICĂ VENTRALĂ (VBT/ASC) A SCOLIOZEI IDIOPATICE LA PACIENȚII CU CREȘTERE COMPLETĂ

**Sergey Kolesov, Vladimir Pereverzev, Arcadii Kazmin, Vladimir Șvets,
Natalia Morozova, Samir Bagirov, Nicolae Șavga, Veniamin Golub,
Maxim Caftea, Angela Maniuc, Jana Bernic**

*Institutul Central de Traumatologie și Ortopedie "N.N. Priorov" (Moscova),
Catedra de Chirurgie, Ortopedie și Anestezilogie Pediatrică
„Academician Natalia Gheorghiu” a USMF „Nicolae Testemițanu”
(Chișinău)*

Summary

VENTRAL DYNAMIC CORRECTION (VBT/ASC) OF IDIOPATHIC SCOLIOSIS IN FULL-GROWTH PATIENTS

Work's goal of this study is to improve the quality of life of patients with full-growth idiopathic scoliotic deformities using a generation IV instrument in surgical treatment.

Material and methods. In the Spine Pathology Department of Vertebrology, Central Institute of Traumatology and Orthopedics "N.N. Priorov" (Moscow), Orthopedics and Traumatology of the National Scientific-Practical Center of Pediatric Surgery "N. Gheorghiu" (Chisinau), 264 patients with idiopathic scoliotic deformity were evaluated pre- and post-operatively, over a period of 1-5 years (2020 - 2025). The ASC / VBT method was used. Clinical data, imaging, functional laboratory tests and, if necessary, 3D CT, MRI were monitored. The given group of patients was aged between 13.5 - 36.8 years; predominantly affected females - 191 (72.5%).

The results of our clinic in terms of morbidity, including postoperative, depending on the type of scoliosis (according to Lenke's classification) were as follows: x. According to the assessment scales, at 36 months postoperatively, the average SRS 22 score for all patients was 4.0 ± 0.42 (from 3.00 to 4.95). Comparing the data of the VAS scale to 6.9 ± 1.5 (4.0-9.0) and at 24 months postoperatively 4.4 ± 1.6 (1.0-7.0), a significant improvement of the patients is attested, which also confirms the effectiveness of the surgical treatment.

Conclusion:

1. Carefully analyzing the results of the studies presented in the literature and our own, we have reached a series of conclusions. We believe that VBT/ASC represents a universal, revolutionary and highly efficient method, which radically changes the strategies in spinal surgery by using new innovative technologies in

the treatment of scoliosis with promising results, satisfactory correction and reduced postoperative morbidity.

2. However, at this time it cannot be stated with certainty that the future ASC may have the potential to become the "Gold Standard" for some types of scoliosis.

3. In order to find the answer to several questions, it would be welcome to conduct a comparative, multicenter, prospective, randomized study, which would certainly confirm or deny the superiority of one of these surgical techniques and it would probably be possible to establish a safer pre-intra- and postoperative conduct.

Key words: *spine, idiopathic scoliosis, surgical treatment, Vertebral Body Tethering (VBT), Anterior Scoliosis Correction (ASC), quality of life.*

Rezumat

CORECȚIA DINAMICĂ VENTRALĂ (VBT/ASC) A SCOLIOZEI IDIOPATICE LA PACIENȚII CU CREȘTERE COMPLETĂ

Scopul studiului dat este ameliorarea calității vieții pacienților cu deformități scoliotice idiopatice cu creștere completă utilizând un instrument al generației IV în tratamentul chirurgical.

Material și metode. În secția de Patologie coloanei vertebrale Vertebrologie Institutul Central de Traumatologie și Ortopedie "N.N. Priorov" (Moscova), Ortopedie și Traumatologie a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „N.Gheorghiu” (Chișinău) au fost evaluați pre și post-operator, pe o perioadă de 1-5 ani (2020 – 2025)- 264 de pacienți cu diformitatea scoliotică idiopatică. A fost utilizată metoda ASC/VBT. S-au urmărit date clinice, imagistice, teste funcționale de laborator și la necesitatea CT 3D, RMN. Lotul dat de pacienți aveau vârste cuprinse între 13,5 - 36,8 ani; afectat preponderent sexul feminin – 191(72,5%).

Rezultatele clinicii noastre in ceea ce privește morbiditatea inclusiv cea postoperatorie în funcție de tipul scoliozei (conform clasificării lui Lenke) a fost următoarea x. Conform scalelor de evaluare, la 36 luni postoperator, scorul mediu SRS 22 pentru toți pacienții a fost de $4,0 \pm 0,42$ (de la 3,00 la 4,95). Cumpărând datele scalei VAS până la $6,9 \pm 1,5$ (4,0-9,0) și la 24 luni postoperator $4,4 \pm 1,6$ (1,0-7,0), se atestă o îmbunătățire semnificativă a pacienților, ceea ce confirmă și eficacitatea tratamentului chirurgical.

Concluzii

1. Analizând cu atenție rezultatele studiilor prezentate în literatură cât și personale am ajuns la o serie de concluzii. Considerăm că VBT/ASC reprezintă o metodă universală, revoluționară și extrem de performantă, care modifică radical strategiile în chirurgia spinală prin utilizarea noilor tehnologii inovatoare în

tratamentul scoliozei cu rezultate promițătoare, de o corecție satisfăcătoare și cu o morbiditate postoperatorie redusă.

2. Totuși, în momentul dat nu se poate afirma cu certitudine că viitorul ASC poate avea potențial de a deveni „Standardul de Aur” pentru unele tipuri de scolioză.

3. Pentru a găsi răspunsul la mai multe întrebări, ar fi binevenită efectuarea unui studiu comparative, multicentric, prospective, randomizat, care cu siguranță ar confirma sau infirma superioritatea uneia din aceste tehnici chirurgicale și probabil ar fi posibilă stabilirea unei conduit pre-intra- și postoperator mai sigure.

Cuvinte cheie: coloană vertebrală, scolioză idiopatică, tratament chirurgical, fixarea corpului vertebral (VBT), corecția scoliozei anterioare (ASC), calitatea vieții.

Introducere. Cercetările arată că evoluția formează și consolidează trăsături care contribuie la supraviețuirea populației în plan funcțional. În chirurgia spinală aceasta se poate afirma prin introducerea dispozitivelor și tehnologiilor moderne pentru restabilirea stării funcționale a persoanei la nivelul sănătos.

Actualitatea. În lume, tratamentul scoliozei idiopatice este mai standardizat decât alte boli ortopedice (1, 2,). Există un protocol medical care nu lasă loc altor standarde. Acest protocol a fost propus de Pierre Stagnara, acceptat în lume ca o axiomă și primit unanim de toți specialiști în domeniul tratamentul maladiei scoliote: 0° - 30° - kinetoterapie, 30° - 40° kinetoterapie și corsetterapie, >40° – intervenție chirurgicală. Dar totuși, este dovedit statistic că în cazuri de 21°-30° la 75% la pubertate și 100% din pacienți cu diformități peste 30° la pubertate, necesită intervenție chirurgicală chiar și după corsetterapie.

În tratament chirurgical, la moment actual, se folosesc instrumente de generația a III-a, care contribuie la corecția și fixarea transpediculară rigidă a coloanei vertebrale cu instrumentul Cotrel-Dubuset (CD), care se socoate și "Standardul de Aur". Aplicarea acestei tehnici are unele dezavantaje, care împiedică restabilirea stării funcționale a coloanei vertebrale, deoarece nu permite corecția radicală a potențialului de creștere cât și absența în zona fixării a mobilității coloanei vertebrale, ceea ce duce la dificultăți în activitățile zilnice în special al celor care necesită flexibilitate spinală. Astfel, această limitare a mobilității afectează atât calitatea vieții pacientului cât și funcționalitatea normală a coloanei vertebrale prin asocierea Sindromului "nivelului adiacent", (apariția deformităților severe atât în zonele superioare cât și inter-zonei de fixare rigidă). Resorbția osoasă și instabilitatea

structurilor metalice, pseudoartrozele și defecțiunile structurilor metalice contribuie asocierii a mai multor complicații. Rata complicațiilor în fixarea rigidă la adult constă în cele totale la 49% pacienți, iar a celor mecanice sau neurologice post-operatorii la 26%, iar rata la reintervenții (pacienți reoperați din cauza complicațiilor) o constituie 44% (6,7). Chiar dacă metodele chirurgicale spinale și instrumentariul s-au îmbunătățit, aceste operații prezintă riscuri semnificative ca și rezultate în timp cu un potențial nefavorabil. Pentru a îmbunătăți evoluția clinică a intervenției chirurgicale, este important de a stabili profesional momentul optim al rezolvării chirurgicale la pacienții cu diverse grade de deformări ale coloanei vertebrale preponderent la adolescenții în vârstă de 9-32 de ani. Implicați direct într-un astfel de proces, noi chirurgii sec. XXI privim cu admirație la pionierii acestei discipline cât și la tehnicile chirurgicale în domeniul dat (3). Fiind brevetate, o serie de invenții, metode, instrumentare de corectare a afecțiunilor coloanei vertebrale, în prezent, crearea unui instrument de generația a IV capabil să corecteze eficient deformările coloanei vertebrale, cât și să restabilească funcția coloanei vertebrale la un nivel sănătos. Atât stabilizarea ventrală cât și corectarea vertebrelor cu șuruburi din titan și cordon din tereftalat, au permis o fixare flexibilă. FDA (USA) a confirmat necesitatea utilizării sistemului de corecție dinamică ventrală "Tether" de la Zimmer-Biomet la mijlocul anului 2019, iar pionierii tehnicii VBT/ASC (1, 4, 5) și primele rezultate în timp au demonstrat nu numai o corecție eficientă, un număr redus de complicații, ci și revenirea precoce a pacienților chiar și la activitățile sportive.

Componentele pentru sistemele de corecție dinamică VBT și ASC sunt în totalitate identice: cu șurub pentru corpul vertebral, capsă (staple), șurub de fixare cordul, chiar dacă metodele utilizate sunt absolut diferite!

Rezultatul clinic al *Vertebral Body Tethering (VBT)*, deci a corecției dinamice a coloanei vertebrale în creștere, prin "modulația creșterii" - restricționarea parțială a creșterii vertebrelor în partea convexă a deformării se regăsește în cazul clinic N1.



Caz clinic 1. Pacienta în vârstă de 13 ani. Gimnastă profesionistă. Cu un an în urmă a urmat o corecție dinamică a scoliozei folosind metoda VBT. Rezultatul complex nu este definitiv, ceea ce ne indică că pacienta este încă la etapele de creștere, dar putem afirma că rezultatul va fi pe măsură.

Principiul "remodelării" *Anterior Scoliosis Correction (ASC)* pentru pacienții cu creștere completă «Corecția dinamică ventrală a scoliozei», nu va da rezultate bune, deoarece coloana vertebrală este deja stabilă din punct de vedere anatomic.

Această abordare pentru corectarea deformărilor coloanei vertebrale care se află în creștere completă, permite păstrarea flexibilității acesteia (Caz clinic 2.).

Cercetările arată că diagnosticul precoce și tratamentul conservativ ar trebui să fie prima opțiune în tratamentul scoliozei la copii. În prezent au fost actualizate atât tehnicile imagistice cât și metodele chirurgicale, instrumentariul, posibilitățile tratamentului personalizate de la caz la caz, abordul chirurgical etc., pentru a îmbunătăți prognosticul funcțional al coloanei vertebrale, la organismul în creștere. Studiile din literaturi centrate pe această problemă sugerează faptul că sunt necesare noi tehnologii care ar permite ameliorarea rezultatelor post-operatorii în timp. Chirurgia coloanei vertebrale a înregistrat progrese importante confirmate într-o perioadă lungă de timp prin: dezvoltarea tehnicilor chirurgicale moderne, perfecționarea instrumentarului, îmbunătățirea metodelor imagistice și optimizarea îngrijirii perioperatorii.



Caz clinic 2. Pacientă, în vârstă de 15 ani, s-a realizat o intervenție chirurgicală ce utilizează un sistem dinamic de corecție a scoliozei. Investigație imagistică realizată la 12 luni post operator ne demonstrează funcționarea sistemul. Iar după un an post operator– mobilitatea este excelentă.

În general indicațiile (selectarea „Pacienți ideali”) pentru VBT: scolioza idiopatică până la 70° (creștere osoasă incompletă, Scorul Risser 0 – 3, Scorul Sanders până la 5), vârsta peste 10 ani. Indicații pentru ASC: scolioza idiopatică la 70°- 90° (creștere osoasă finalizată sau în finalizare, Scorul Risser 3 – 5 Scorul Sanders peste 5), vârsta optimă 14-40 ani. Spre deosebire de VBT, indicațiile pentru ASC sunt mai largi și cu mai puține restricții în ceea ce privește mobilitatea și magnitudinea deformării.

Prima Victorie a mișcării asupra imobilității -Endoproteza, anii 60 ai secolului XX, a Doua Victorie a mișcării asupra imobilității la folosirea ei – Sistemul de corecție dinamică (VBT/ASC), anii 20 ai secolului XXI cu menținerea mobilității, restabilirea stării funcționale a persoanei la nivelul sănătos.

Analizând datele din literatura disponibilă privind utilizarea fixării rigide, am argumentat clinic că pacienții după VBT/ASC s-au recuperat destul de precoce și au revenit adecvat la activitățile fizice și sporturile obișnuite. Totodată datele demografice, radiografice și chirurgicale nu au influențat SAQ (chestionarul de activitate sportivă). Pacienții care au dezvoltat o deformare reziduală au prezentat unele incomodități revenind la activitățile fizice pe care le-au efectuat preoperator.

Totalizând rezultatele studiului dat am obținut următoarele date ca: păstrarea discurilor intervertebrale-are un rol crucial pentru funcționalitatea normală a coloanei vertebrale iar sistemul de corecție dinamică menține discurile intervertebrale intacte, fără necesitatea fuziunii osoase și omiterea fuziunii , permite distribuirea normală a forțelor mecanice de-a lungul coloanei vertebrale reducând riscul de degenerare accelerată a segmentelor adiacente și la consecințelor care duc la dizabilitate.

În plan funcțional, beneficiile sistemului de corecție dinamică sunt evidente prin activare precoce, mobilizare rapidă a pacienților postoperatorii, recuperare fizică, exerciții speciale pentru mobilitatea coloanei vertebrale la etapele timpurii. Totodată revenirea la activități sportive la 4-6 săptămâni post-operator. Pacientul devenind mai activ, prezintă funcționalitate mai bună, deci un prognostic mai satisfăcător. Avantajele corecției dinamice a scoliozei (VBT/ASC) elimină dezavantajele sistemului transpedicular rigid (fig.1.): asigurând continuarea creșterii și menținerea mobilității coloanei vertebrale, cu omiterea fuziunii vertebrelor și o recuperare timpurie a activității, iar folosirea tehnicii date în complex cu structurile efectuate într-

o singură etapă, v-a păstra opțiunea de fixare rigidă ulterior și poate fi utilizat la persoanele în vârstă.



Fig. 1. Avantajele corectării dinamice a scoliozei (VBT/ASC) elimină dezavantajele sistemului transpedicular rigid

Scopul studiului dat este ameliorarea calității vieții pacienților cu deformități scoliotice idiopatice cu creștere completă utilizând un instrument al generației IV în tratamentul chirurgical.

Material și metode. În secția de Patologie coloanei vertebrale Vertebrologie a Institutului Central de Traumatologie și Ortopedie "N.N. Priorov" (Moscova), Ortopedie și Traumatologie a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „N.Gheorghiu” (Chișinău) au fost evaluați pre și post-operator, pe o perioadă de 1-5 ani (2020 – 2025)- 264 de pacienți cu diformitatea scoliotică idiopatică. A fost utilizată metoda ASC/VBT. S-au urmărit date clinice, imagistice, teste funcționale de laborator și la necesitatea CT 3D, RMN. Lotul dat de pacienți aveau vârste cuprinse între 13,5 - 36,8 ani; afectat preponderent sexul feminin – 191(72,5%).

Tehnica chirurgicală. Au inclus categoria abordurilor, atât cele toracoscopice (8, 9), cât și intervențiile chirurgicale deschise. Nu există metode mai eficiente, deoarece toate tehnicile sunt utilizate diferențial, individual. Abordul toracoscopic necesită instrumentar special și are avantaje ,deoarece asociază cicatrici de dimensiuni mai mici, recuperare mai rapidă dar și durere redusă. Totodată are și unele limitări ca: vizibilitate mai redusă, curbă de învățare de durată, efectiv la deformități mobile de grad moderat.

Rezultatele cercetării noastre au înregistrat reușite mai bune prin utilizarea toracotomiei deschise, care prezintă un acces direct la coloana vertebrală, oferind vizualizare excelentă dar și acces complet la structurile vertebrale la pacienții cu afecțiuni complexe sau în caz de anatomie dificilă.

În ce măsură să se efectueze corecția? Sunt cunoscute date care arată că strategiile se diferă în funcție de maturitatea scheletală. Chirurgia coloanei vertebrale a înregistrat progrese importante, însă rămâne în continuare tema discuțiilor în publicațiile de specialitate. La pacienți cu schelet matur (Sanders 4), prin ASC corecția este realizată maximal, pe toate planurile intraoperator, pe când la pacienți cu schelet la etapa de maturizare (Sanders ≤ 4) VBT și care beneficiază de potențialul de creștere restant, se acceptă modificări prin creștere și corecția va continua treptat în post-operator.

Rezultatele clinicii noastre în ceea ce privește morbiditatea, inclusiv cea postoperatorie, în funcție de tipul scoliozei (conform clasificării lui Lenke) sunt prezentate în *tabelul 1*. Conform scalelor de evaluare, la 36 luni postoperator, scorul mediu SRS 22 pentru toți pacienții a fost de $4,0 \pm 0,42$ (de la 3,00 la 4,95). Comparând datele scalei VAS până la $6,9 \pm 1,5$ (4,0-9,0) și la 24 luni postoperator $4,4 \pm 1,6$ (1,0-7,0), se atestă o îmbunătățire semnificativă a pacienților, ceea ce confirmă și eficacitatea tratamentului chirurgical. Analizând numărul total de intervenții chirurgicale am determinat următoarele complicații pe parcursul a 3 ani: hilotorax – 3 cazuri, 5 – hemotorax care a necesitat drenare cu tub de cauciuc și 5 complicații ortopedice cu pierdere minimală a funcției coloanei vertebrale.

Tabelul 1. Morbiditatea în funcție de tipul și gradul scoliozei.

Grup	1	2	3
Tipul de scolioză conform lui Lenke	I	II	III
Nr. pacienți (din totalul de 264)	103	52	109
Vârsta medie la momentul intervenției chirurgicale	$18 \pm 6,3$	24 ± 11	$25,3 \pm 10,9$
Unghiul mediu de deformare înainte de operație	$45,1 \pm 9$	$64,7 \pm 14,6$	$45,4 \pm 9,6$
Unghiul mediu de deformare după intervenție chirurgicală	$17,9 \pm 9,3$	$28,2 \pm 7,2$	$12,6 \pm 9,5$
Unghiul mediu de corecție	$29,7 \pm 8,3$	$38 \pm 12,1$	$32,9 \pm 9,1$
Numărul de niveluri fixe	8 ± 2	$9,5 \pm 1$	$6,4 \pm 1$
Pierdere medie de sânge (ml)	$407,1 \pm 153,9$	$533,3 \pm 104,1$	$357,1 \pm 249$

Totalizând rezultatele utilizării corecției ASC la pacienții cu creștere osoasă finalizată s-a demonstrat eficacitatea metodei utilizând scalele standardizate ca VAS, SRS 22, ODI și SF-36 ceea ce în plan funcțional prezintă un șir de avantaje și poate fi recomandată pentru aceasta categorie de pacienți.

Discuții. O perioadă lungă de timp zonele operatorii pe coloana vertebrală au fost grevate de o mobilitate postoperator crescută în principal de cuagulopatii, inclusiv septice. Ca urmare au fost propuse de către mai mulți autori diferite atitudini pentru prevenirea acestor complicații vis-a-vis de tactica chirurgicală.

Tehnologiile de generația a 4-a ca Corecția dinamică ventral (VBT/ASC) reprezintă o direcție nouă și revoluționară în chirurgia deformărilor coloanei vertebrale. Eficiență ridicată de corecție cu nivel scăzut de complicații și recuperare rapidă.

Nevoia de cercetare continuă. Există o lipsă de date în literatura de specialitate și criteriile optime pentru VBT/ASC însă nu sunt definite. Studiile prospective și multicentrice sunt planificate pentru evaluarea eficacității pe termen lung și Formarea specializată este esențială pentru reducerea complicațiilor: cursuri practice pe cadavre și instruire directă de la chirurg la chirurg.

Concluzii:

1. Analizând cu atenție rezultatele studiilor prezentate în literatură cât și personale am ajuns la o serie de concluzii. Considerăm că VBT/ASC reprezintă o metodă universală, revoluționară și extrem de performantă, care modifică radical strategiile în chirurgia spinală prin utilizarea noilor tehnologii inovatoare în tratamentul scoliozei cu rezultate promițătoare, de o corecție satisfăcătoare și cu o morbiditate postoperatorie redusă.

2. Totuși, în momentul dat nu se poate afirma cu certitudine că viitorul ASC poate avea potențial de a deveni „Standardul de Aur” pentru unele tipuri de scolioză.

3. Pentru a găsi răspunsul la mai multe întrebări, ar fi binevenită efectuarea unui studiu comparativ, multicentric, prospectiv, randomizat, care cu siguranță ar confirma sau infirma superioritatea uneia din aceste tehnici chirurgicale și probabil ar fi posibilă și stabilirea unei conduite pre-intra- și postoperatorii mai sigure.

Bibliografie

1. Bonsignore-Opp L., Murphy J., Skaggs D., Parent S., Samdani A., Hilaire T. et al. Pediatric Device Regulation: The Case of Anterior Vertebral Body Tethering // *Spine Deform.* 2019 Nov. № 7(6). P. 1019–1020.
2. Dolan L.A., Weinstein S.L., Abel M.F., Bosch P.P., Dobbs M.B., Farber T.O. et al. Bracing in Adolescent Idiopathic Scoliosis Trial (BrAIST): Development and Validation of a Prognostic Model in Untreated Adolescent Idiopathic Scoliosis Using the Simplified Skeletal Maturity System // *Spine Deform.* 2019 Nov. № 7(6). P. 890–898.
3. Diebo B.G., Segreto F.A., Solow M., Messina J.C., Paltoo K., Burekhovich S.A. et al. Adolescent Idiopathic Scoliosis Care in an Underserved Inner-City Population: Screening, Bracing, and Patient- and Parent-Reported Outcomes // *Spine Deform.* 2019 Jul. № 7(4). P. 559–564.
4. Samdani A.F., Ames R.J., Kimball J.S., Pahys J.M., Grewal H., Pelletier G.J. et al. Anterior vertebral body tethering for immature adolescent idiopathic scoliosis: one-year results on the first 32 patients // *Eur spine J. Off Publ Eur Spine Soc., Eur Spinal Deform Soc., Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* 2015 Jul. № 24(7). P. 1533–1539.
5. Samdani A.F., Ames R.J., Kimball J.S., Pahys J.M., Grewal H., Pelletier G.J. et al. Anterior vertebral body tethering for idiopathic scoliosis: two-year results // *Spine (Phila Pa 1976).* 2014 Sep. № 39(20). P. 1688–1693.
6. Soroceanu, Alex MD, Burton, Douglas C. MD and oher; International Spine Study Group. Medical Complications After Adult Spinal Deformity Surgery. Incidence, Risc Factors, and Clinical Impact. *Spine*: November 15, 2016-Volume 41 -Issue 22 -p1718-1723.
7. Sebastien Charosky, MD, Pierre Guigui, Arnad Blamoutier and other; Study Group on Scoliosis. Complications and Risc Factors of Primary Adult Scoliosis Surgery. A multicenter Study of 306 Patients. *Spine* Volume 37, Number 8, pp 693-700, 2012.
8. Joshi V., Cassivi S.D., Milbrandt T.A., Larson A.N. Video-assisted thoracoscopic anterior vertebral body tethering for the correction of adolescent idiopathic scoliosis of the spine // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018Dec. № 54(6). P. 1134–1136.
9. Padhye K., Soroceanu A., Russell D., El-Hawary R. Thoracoscopic Anterior Instrumentation and Fusion as a Treatment for Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Systematic Review of the Literature // *Spine Deform.* 2018 Jul. № 6(4). P. 384–390.

DISFUNCTIILE VEZICII URINARE ȘI A COLONULUI LA COPII: IMPLICAȚII CLINICE ȘI STRATEGII DE MANAGEMENT

Isidor Zamisnii ^{1,2}, Olesea Utchina ², Andrei Draganel ¹,
Vasile Eduard Roșu ³

Conducătorul științific: Veaceslav Boian

¹ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Centrul Național Științifico-Practic de
Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”

³ Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Sfânta Maria” Iași, România

Introducere: Disfuncțiile vezicale și colonice (DVC) descriu un spectru de simptome ale tractului urinar inferior, asociate cu dizabilități funcționale pelviene, manifestate prin colostază și incontinență fecală. Dereglări de control al defecației și micțiunii afectează statut somatic și psiho-emoțional al copilului.

Scopul lucrării: Evaluarea abordării diagnostice și a opțiunilor terapeutice în disfuncțiile vezico-colonice la copii, precum și analiza corelațiilor dintre DVC și comorbiditățile asociate.

Materiale și metode: Studiul include un lot de 20 pacienți cu vârste între 5 și 17 ani, diagnosticați cu DVC, examinați în perioada [2023 - 2024] în cadrul IMSP IM și C. Evaluarea anamnestico-clinică a inclus: scoruri clinice, agenda micțională și de defecație, ecografie, cistometrie cu electromiografie perineală, RMN. Tratamentul a inclus intervenții educaționale.

Rezultate: 100% dintre pacienți au prezentat constipație cronică, iar 45% encoprezis. Infecții urinare recurente au fost identificate la 80%, reflux vezico-ureteral la 25% dintre copii. Tulburări neuropsihiatrice au fost prezente la 5%. După 6 luni de terapie conservativă, 75% au prezentat ameliorare semnificativă a simptomatologiei urinare și intestinale. În 75% din cazuri a fost necesară includerea tratamentului medicamentos. Rezultatele mai modeste s-au înregistrat în rândul copiilor cu tulburări de neurodezvoltare și celor cu malformații a axului neuronal spinal. 3 % din pacienți nu au prezentat răspuns la tratamente specializate.

Concluzii: DVC reprezintă o entitate complexă și frecvent subdiagnosticată, care necesită o abordare multidisciplinară. Identificarea precoce DVC contribuie la profilaxia complicațiilor și la îmbunătățirea calității vieții copiilor. Comorbiditățile neuropsihiatrice impun adaptarea individualizată.

Cuvinte cheie: DVC, Constipație, Enconprezis, Disfuncție micțională, Copii.

POST-INFECTIOUS OPTIC NEURITIS IN CHILDREN: A SYSTEMATIC REVIEW OF RECENT EVIDENCE

Victoria Verejan, Eugeniu Bendelic

*Department of Ophthalmology State University of Medicine and Pharmacy
„Nicolae Testemițanu”, Chisinau, Republic of Moldova.*

Abstract

Aim of the research was to outline etiological triggers, clinical presentation, diagnostic approaches, treatment strategies, visual as well as neurological outcomes.

Methods: Twenty-three patients with persisting visual symptoms after viral infections have been examined. A series of tests have been undergone in order to establish visual pathways alteration.

Results: A probable post-infectious immune-mediated etiology was identified in the majority of cases, accounting for approximately **65% (n≈15)** of patients. These children typically developed visual symptoms within 1–4 weeks after resolution of a self-limited viral illness and demonstrated clinical and paraclinical features consistent with optic nerve inflammation. In approximately **13%** of cases, visual pathway impairment was attributed to direct or para-infectious viral involvement of the optic nerve. These cases were characterized by an acute or subacute onset of visual symptoms occurring during or shortly after the viral illness, in the absence of radiological features of demyelination. The etiological agents most frequently implicated included varicella-zoster virus (post-varicella and post-herpetic forms), measles virus, and other common neurotropic viruses, based on clinical history, serological evidence, and temporal association with infection.

Conclusions: Post-infectious optic neuritis in children is most commonly immune-mediated, with a smaller proportion associated with post-viral demyelinating processes or direct viral effects on the optic nerve. Accurate diagnosis relies on a combination of clinical history, neuroimaging, and immunological markers to guide appropriate management. Early recognition and treatment are associated with generally favorable visual outcomes in the pediatric population.

Key words: *optic neuritis, children, vision alteration.*

PANCREATIC PSEUDOCYSTS IN CHILDREN: DIAGNOSTIC FEATURES AND THERAPEUTIC OPTIONS

Scutaru Rodica¹, Gudumac Eva^{1,2}, Bernic Jana^{1,2}

¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”

² IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”

Abstract

Introduction. Pancreatic pseudocysts (PP) in children represent a common complication of acute or traumatic pancreatitis. They consist of enzyme-rich fluid collections surrounded by a non-epithelial fibrous wall. Clinical manifestations vary from asymptomatic evolution to abdominal pain, obstruction, or septic complications.

Objective. To evaluate the clinical, imaging, and therapeutic characteristics of pancreatic pseudocysts in children in order to optimize diagnostic and treatment strategies.

Material and methods: This retrospective study included 62 pediatric patients diagnosed with pancreatic pseudocysts between 2020–2024 in IMs C. Patients ranged from 3 to 16 years of age. Diagnosis was established by abdominal ultrasound and CT scan. Management strategies included observation, minimally invasive drainage, or surgical intervention.

Results. Pseudocysts developed most commonly following acute pancreatitis (64.5%) or abdominal trauma (27.4%). Sizes ranged from 2.5 to 14 cm. Conservative treatment was effective in 46.7% of cases with complete resolution. Ultrasound-guided percutaneous drainage was required in 32.2%, while 21% underwent internal drainage or open surgery. Complications such as infection or hemorrhage occurred in 11.3%. The overall therapeutic success rate exceeded 95%.

Conclusion. The management of pancreatic pseudocysts in children must be tailored to etiology, size, and symptoms. While small asymptomatic pseudocysts can be monitored, larger or complicated lesions require minimally invasive or surgical drainage. Appropriate technique selection reduces complications and ensures favorable outcomes.

Keywords: Pancreatic pseudocysts, children, ultrasound, surgical drainage.

BOALA POLICHISTICĂ RENALĂ LA COPIL. DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Chirița Mihaela¹

Conducător științific: Jana Bernic^{1,2}

¹ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

² Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică “Natalia Gheorghiu”, USMF “Nicolae Testemițanu”

Introducere. Boala polichistică renală (BPR) este una dintre cele mai frecvente afecțiuni genetice renale, afectând aproximativ 1 din 4000–8000 de nou-născuți [2, 3]. Din punct de vedere anatomic, patologia dată este caracterizată prin formarea de multiple chisturi la nivelul rinichilor, care evolutiv duc la creșterea progresivă a volumului renal și Boală Cronică dre Rinichi [2, 5, 6]. Cercetările arată, că formele autosomal recesive (ARPKD) se manifestă precoce, adesea în perioada neonatală, cu afectare hepatică asociată, în timp ce formele autosomal dominante (ADPKD) au debut tardiv [2, 4, 6]. În ultimele două decenii, grație tehnologiilor imagistice și genetice are loc o înțelegere mai detaliată a mecanismelor patofiziologice și a variantelor fenotipice ale bolii [3, 5].

Obiective: Evaluarea particularităților clinice, imagistice, genetice, a strategiilor de tratament actuale în polichistoza renală la copil, cu accent pe formele cu debut pediatric precoce [1, 2].

Materiale și metode: A fost efectuată o sinteză narativă a surselor bibliografice științifice indexate în baze de date internaționale (PubMed, KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline, Google Scholar). Au fost incluse articole de revizuire, studii clinice și ghiduri practice actualizate privind diagnosticul și managementul ARPKD și ADPKD la copil [1 – 6].

Rezultate. Analiza literaturii de specialitate a evidențiat diferențe semnificative între formele autosomal dominante și recesive ale bolii [2, 3]. Astfel, ARPKD este asociată cu mutații în gena PKHD1 și se manifestă prin dilatarea canalelor colectoare și fibroza hepatică congenitală [4]. ADPKD este determinată de mutații la nivelul genelor PKD1 și PKD2, responsabile pentru sinteza policistinei 1 și 2, proteine implicate în reglarea calciului intracelular și a proliferării celulare [2, 3]. Dezvoltarea chisturilor este influențată de activarea anormală a căilor de semnalizare mTOR și cAMP, motiv pentru care terapia ținută cu tolvaptan sau inhibitori mTOR a devenit

un domeniu de cercetare activ [5]. Supraviețuirea neonatală este critică cu o rată de ~70% în primul an de viață [4]. Ghidul KDIGO 2025 recomandă efectuarea ecografiei abdominale la copiii cu antecedente familiale și imagistică suplimentară (RMN/CT) dacă diagnosticul rămâne incert [1, 6]. Testele genetice sunt indicație pentru copii cu suspiciune, fără istoric familial sau cu imagistică incertă [1, 3]. Pentru evaluarea evoluției bolii se va monitoriza tensiunea arterială: țintă $\leq$ percentila 50 pentru vârstă/sex/înălțime sau $\leq 110/70$ mmHg la adolescenți; eGFR, proteinuria și htTKV [1]. În ultimele ghiduri KDIGO (2025), se subliniază importanța consilierii genetice a familiilor și a screeningului ecografic în cazurile cu istoric familial pozitiv [1, 2]. Studiile recente explorează terapii inovatoare, precum agenți antiinflamatori, inhibitori de canale ionice și terapii moleculare ce vizează expresia genei PKD1 [5].

Concluzii. Boala polichistică renală la copil rămâne o provocare majoră în nefrologia pediatrică [2, 4, 6]. Progresul în genetică și imagistică a îmbunătățit considerabil capacitatea de diagnostic precoce și de individualizare a tratamentului [3, 5]. Este esențială colaborarea multidisciplinară între nefrolog, genetician, imagist și chirurg pediatru pentru o gestionare eficientă a pacienților [1]. Direcțiile viitoare vizează implementarea terapiilor moleculare și a screeningului neonatal bazat pe secvențiere genomică pentru identificarea precoce a formelor severe [1, 2].

Cuvinte-cheie: *Boala polichistică renală, ARPKD, ADPKD, mutații genetice.*

Bibliografie:

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Autosomal Dominant and Recessive Polycystic Kidney Disease, 2025
2. Bergmann C. Polycystic Kidney Disease: Genetic Insights and Clinical Implications. Nat Rev Nephrol. 2023
3. Harris P.C., Torres V.E. The Genetics of Polycystic Kidney Disease. J Clin Invest. 2022
4. Guay-Woodford L.M. ARPKD: Pathogenesis and Management Strategies. Pediatric Nephrology. 2021
5. Ong A.C., Devuyst O. Polycystic Kidney Disease: The Road Ahead. Kidney Int. 2020
6. Ciuntu A., Beniș S., Gavriluța V., Paveliuc E., Bernic J., Balanuța A.-M., Tănase A. Boala polichistică renală la copil. Protocol clinic național (ediția I) PCN- 417. Chișinău, 2022, 29 p.
7. Cojocari D., Băluțel T., Ciuntu A. Boala polichistică renală la copil, cu evoluție spre boală cronică de rinichi. prezentare de caz clinic. In: Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță, Ed. 4, 16-18 octombrie 2024, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: 2024, p. 666. ISSN 2345-1467.

PROGRESE ȘI PROVOCĂRI ÎN DIAGNOSTICUL PRENATAL ÎN ATREZIA DE DUODEN

Corovlean Victoria-Laura ¹
Conducător științific: Pisarenco Aliona ^{1,2}

¹ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

Introducere. Atrezia duodenală reprezintă o malformație congenitală relativ frecventă a intestinului subțire – estimată la aproximativ 1 la 5.000-10.000 de nou-născuți. Atrezia de duoden apare prin întreruperea sau lipsa canalului intestinal la nivelul duodenului, adesea ca urmare a necunoașterii complete a recanalizării în perioada embrionară timpurie. Diagnosticul prenatal a câștigat importanță datorită progreselor în imagistică (ecografie, RM fetală), genetică fetală și planificării perinatale. Totuși, detectabilitatea prenatală variază și depinde de forma anatomică a leziunii și de prezența sau absența altor anomalii asociate [1, 2].

Obiective: Evaluarea caracteristicilor clinice, imagistice, genetice și strategiilor actuale în diagnosticul prenatal a atreziei duodenale (imagistică fetală, investigații genetice, management prenatal), cu accent pe progresele recente și prevenirea complicațiilor neonatale.

Materiale și metode: A fost efectuată o revizuire narativă a literaturii publicate în baza de date internaționale (PubMed, PubMed Central, MDPI, Wiley Online Library). Au fost selectate studii și recenzii care tratează imaginistica prenatală (ecografie, RM-fetală), ratele de detecție prenatală, asocierea cu anomalii cromozomiale și recomandări privind testarea genetică și managementul perinatal [1 – 5].

Rezultate. Analiza literaturii de specialitate a demonstrat că progresele semnificative în diagnosticul prenatal al atreziei de duoden sunt atribuite perfecționării tehnicilor ecografice de înaltă rezoluție și dezvoltării metodelor de imagistică fetală complementare, precum ultrasonografia tridimensională și rezonanța magnetică nucleară fetală [1]. Studiile recente confirmă că ecografia de trimestru II, efectuată între săptămânile 18–22 de gestație, permite identificarea semnelor patognomonice „double bubble”, corelat frecvent cu polihidramniosul, cu o sensibilitate diagnostică raportată între 70–85%. Rezonanța magnetică fetală a demonstrat utilitate suplimentară în cazurile cu vizualizare ecografică limitată sau în prezența anomaliilor

asociate complexe, oferind o evaluare mai precisă a segmentului atrezic și a posibilelor leziuni adiționale [1, 2, 4]. Diagnosticul genetic prenatal prin testare moleculară a devenit esențial în identificarea aneuploidiilor asociate, în special a trisomiei 21, 18 și 13, prezente în 25–40% din cazuri [5]. Ghidurile internaționale actualizate (ISUOG 2024, NICE 2023, ACOG 2023) recomandă consilierea genetică obligatorie și evaluarea ecocardiografică fetală în toate cazurile de atrezie de duoden diagnosticată prenatal, datorită asocierii frecvente cu malformații cardiace congenitale, cum ar fi CAP, FOP, DSA, DSV (până la 30% din cazuri) [3]. Cu toate acestea, provocările persistă în diferențierea formelor complete de atrezie de cele parțiale, în detectarea precoce a formelor izolate fără semne ecografice tipice și în standardizarea protocoalelor de urmărire intrauterină.

Concluzii. Diagnosticul prenatal al atreziei de duoden reprezintă un domeniu în continuă dezvoltare, aflat la intersecția dintre progresul tehnologic imagistic, genetica moleculară și managementul obstetrical personalizat. Avansul ecografiei de înaltă rezoluție, al tehnologiilor ultrasonografice tridimensionale și al rezonanței magnetice fetale a permis creșterea semnificativă a acurateței diagnostice și identificarea precoce a anomaliilor asociate, contribuind la optimizarea consilierii prenatale și a planificării perinatale multidisciplinare. Cu toate acestea, provocările rămân în ceea ce privește standardizarea criteriilor ecografice timpurii, diferențierea formelor izolate de cele sindromice și implementarea universală a testării genetice avansate în practica curentă. Direcțiile viitoare se axează pe extinderea screeningului genomic non-invaziv și pe consolidarea colaborării interdisciplinare între obstetrician, genetician și chirurgul pediatric, în vederea reducerii mortalității neonatale și îmbunătățirii prognosticului postnatal [1 – 5].

Cuvinte-cheie: *atrezie duodenală, diagnostic prenatal, "double bubble", RMN fetală, trisomie 21, consiliere prenatală.*

Bibliografie

1. Saalabian K, Friedmacher F, Theilen T-M, Keese D, Rolle U, Gfrörer S. Prenatal Detection of Congenital Duodenal Obstruction—Impact on Postnatal Care. *Children*. 2022
2. Bishop J.C., Duodenal Atresia and Associated Genetic Etiologies. Review. 2019 — analiza asocierii cu trisomia 21 și implicațiile genetice.
3. Neoreviews (AAP): Ogunleye O., Griffin K., Xia J. Duodenal Atresia: Prenatal Diagnosis and Postnatal Management. *NeoReviews*. 2024
4. Ni M., et al. Prenatal congenital gastrointestinal obstruction: prenatal diagnosis and perinatal management. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023
5. Guideline: The Prenatal Diagnosis SITM (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) — Prenatal Diagnosis training material (2023–2024)

