

BOLI DE COPII

PATOLOGIA PRENATALĂ

NOȚIUNE DE PERIODIZARE ȘI LEGITĂȚILE PROGENEZEI ȘI KIMATOGENEZEI

Noțiunea de “patologie prenatală (antenatală)” include toate procesele patologice și stările embrionului uman, începând cu fecundarea și terminând cu nașterea copilului. Perioada prenatală a omului corespunde cu durata sarcinii – 280 de zile, sau 40 de săptămâni, după care urmează nașterea.

Știința despre patologia intrauterină (monstruoșități și vicii de dezvoltare) a apărut foarte demult. În medicina arabă din secolele XI, XII și XIII erau deja cunoscute diferite malformațiuni congenitale, despre care Ambroise Pare (1510 – 1590) a scris o carte. Dar studiarea științifică a acestei probleme a început abia la începutul secolului XX (Schwalbe). Majoritatea savanților considerau, că o importanță primordială în dezvoltarea malformațiilor congenitale la om o are ereditatea. Înțelegerea influenței factorilor mediului extern în formarea viciilor de dezvoltare a fost favorizată de descoperirea oftalmologului australian Gregg, care în a. 1951 a publicat datele sale despre rolul virusului rubeolei în apariția malformațiilor congenitale multiple la om. El a arătat, că la îmbolnăvirea mamei de rubeolă în primul trimestru al sarcinii la 12 % de copii se dezvoltă malformații congenitale și în 7,2 % de cazuri se nasc feți morți, în al doilea trimestru – corespunzător 3,8 și 4,6 % , în ultimul trimestru al sarcinii vicii de dezvoltare la făt nu apar, iar mortalitatea are loc în 1,7 % de cazuri. Astfel s-au pus bazele învățaturii despre posibilitatea apariției la om a viciilor de dezvoltare, condiționate de acțiunea factorilor exogeni și s-au confirmat datele despre importanța fundamentală a intervalului de timp, în care acești factori acționează asupra embrionului.

Actualmente patologia prenatală a omului constituie o problemă, importanța căreia în medicină poate fi comparată cu cea a afecțiunilor cardiovasculare, tumorilor și bolilor psihice.

De la maturizarea celulei sexuale (gametului) până la nașterea fătului matur se disting două perioade – perioada progenezei și perioada kimatogenezei (din grec. *kyema* – embrion) (fig.291, p.546). Perioada *progenezei* durează de la maturizarea gameților (ovulului și spermatozoidului) până la fecundare. În această perioadă pot apărea patologii ale gameților – gametopatii. În dependență de structurile aparatului ereditar în care s-a produs mutația, se disting mutații genice, cromozomiale și genomice. Afecțiunile ereditare, inclusiv și viciile de dezvoltare, pot rezulta din mutațiile gameților părinților copilului (mutații spontane) sau ai strămoșilor lui îndepărtați (mutații moștenite).

Perioada de *kimatogeneza*, ce începe din momentul fecundării și formării zigotului și se încheie cu nașterea, se împarte în trei perioade. Prima perioadă – *bla-*

stogeneza – durează din momentul fecundării și până în a 15 zi de sarcină, când are loc segmentarea oului, finalizată cu separarea embrio- și trofoblastului. Perioada a doua – embriogeneza – cuprinde intervalul de timp dintre a 16-a și a 75-a zi de sarcină, când se desfășoară organogeneza de bază și se formează amnioul și

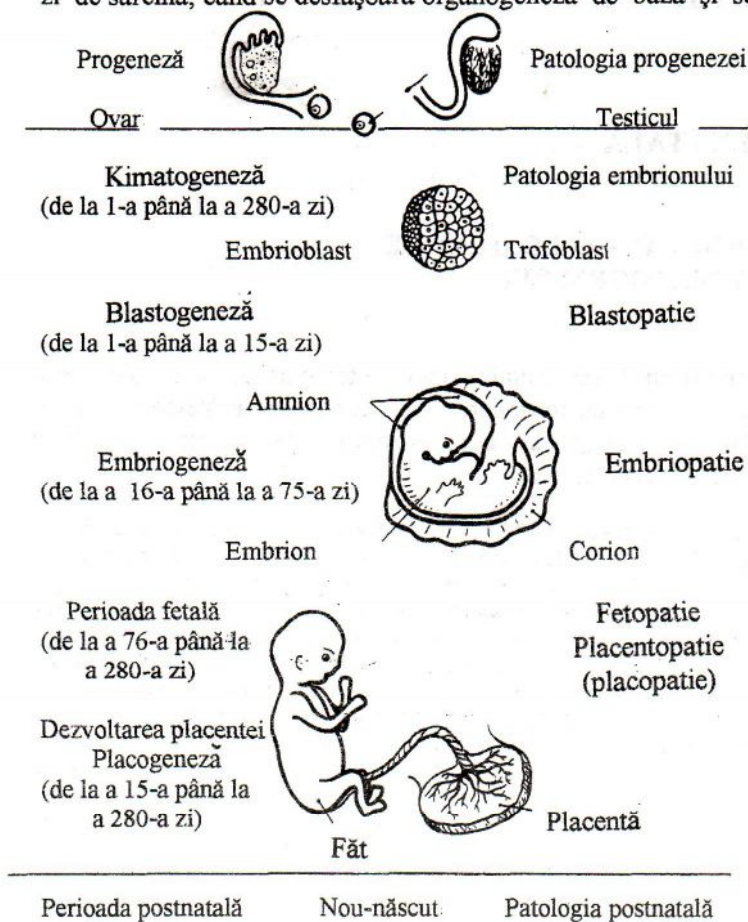


Fig.291. Kimatogeneza și varietățile patologiei embrionului. În stânga-progeneza și kimatogeneza normală; în dreapta – patologia progenezei și kimatogenezei (după Gertler).

corionul. În perioada a treia – fetogeneza – ce cuprinde intervalul de timp de la a 76-a până la a 280-a zi, se produce diferențierea și maturizarea țesuturilor fătului, formarea placentei și se încheie cu nașterea fătului. Perioada de fetogeneza se împarte la rândul său în perioada fetală precoce (de la a 76-a până la 180-a zi), spre finele căreia fătul imatur devine viabil, și perioada fetală tardivă (de la a 181-a până la a 280-a zi), când se încheie maturizarea fătului cu îmbătrânirea concomitentă a placentei. Patologia perioadei de kimatogeneza în ansamblu se numește kimatopatie.

Corespunzător perioadelor de kimatogeneză se disting: *blastopatia*, *embriopatia*, *fetopatia precoce* și *tardivă*¹.

Etiologia. După descoperirea embriopatiei rubeolare s-au aprofundat cunoștințele despre acțiunea factorilor exogeni, care provoacă kimatopatii. Acest fapt a fost confirmat prin numeroase cercetări experimentale.

Conform datelor contemporane, 20 % de vicii de dezvoltare (patologia de bază a perioadei de kimatogeneză) sunt legate de mutații genice, 10 % – de *aberații cromozomiale*, 3-4 % – de influența factorilor exogeni, peste 60 % au o etiologie *neelucidată*. Se presupune, că în patologia embrionului predomină etiologia polifactorială, adică are loc îmbinarea factorilor ereditari și exogeni.

Dintre *factorii exogeni*, capabili să provoace kimatopatiile la om, fac parte virusurile și alte microorganisme, și anume virusul rubeolei, imunodeficienței umane (HIV), rujeolei, varicelei, herpes simplex, hepatitei, precum și micoplasmoza, listerela, treponema, toxoplasma, rareori micobacteria tuberculozei ș.a. În afară de factorii infecțioși kimatopatiile pot fi condiționate de acțiunea energiei radiante (raze – γ), radiației ionizante, unor preparate medicamentoase – talidomidă, hidantoină, fenitoină, remedii citostatice, hormoni, vitamine (în special vitamina D), chininei ș.a. alcoolului, hipoxiei de diferită geneză, bolilor endocrine la mame – diabetul zaharat, gușa tireotoxică. Folosirea alcoolului în timpul sarcinii duce la dezvoltarea *embriopatiei alcoolice*, care se caracterizează prin hipoplazie generalizată, prematuritate moderată, microcefalie însoțită de ptoză palpebrală, epicant, microgenie. Rareori se întâlnesc malformații congenitale ale cordului.

Actualmente în legătură cu noile metode de tratament au căpătat o importanță deosebită *feto-* și *embriopatiile diabetice* și *tireotoxice*. Până la aplicarea tratamentului cu insulină sarcina la femeile care sufereau de diabet zaharat se întâlnea rar. În prezent capacitatea de procreare la aceste femei e ca și la cele sănătoase. Însă la copiii, mamele cărora sunt bolnave de diabet zaharat, viciile de dezvoltare se întâlnesc mai frecvent. *Embriopatiile diabetice* sunt viciile de dezvoltare ale scheletului, sistemelor cardio-vascular, nervos central și urogenital. *Fetopatia diabetică* se manifestă prin prematuritate sau prin nașterea unui făt gigant cu aspect cușingoid. În hiper- și hipotiroidie se observă o predispunere la avort. Printre viciile de dezvoltare în caz de tireotxicoză predomină anencefalia, malformațiile cordului, hipotiroidiile cu arieație mintală – așa-numitele *embriofetopatii tireotoxice*.

Patogenia. Studiarea mecanismului dezvoltării kimatopatiei prezintă unele dificultăți întrucât în proces sunt antrenate două obiecte biologice – mama și embrionul, legătura dintre care se înfăptuiește printr-un organ de barieră – placentă.

Primalegitate, proprie patologiei perioadei intrauterine în orice acțiune patogenă, este dereglarea inevitabilă a dezvoltării normale a embrionului. De aceea, pentru a înțelege patogenia patologiei prenatale o mare importanță are studierea reactivității embrionului în diferite perioade ale kimatogenezei, deoarece principala funcție vitală a embrionului este procesul continuu de morfogeneză, asupra căruia se și reflectă, în primul rând, acțiunea factorilor patogeni.

¹ Într-un sens mai restrâns al cuvântului la *blasto-*, *embrio-* și *fetopatii* se referă doar afecțiunile embrionului, condiționate de factori exogeni.

Dereglarea procesului de morfogeneză se numește *disontogeneză*. În diferite perioade ale kimatogenezei dereglările ontogenezei se instalează la diferite niveluri – de la dereglări grave în dezvoltarea embrionului, incompatibile cu viața în etapele precoce de dezvoltare ale lui, până la dereglarea ultrastructurilor fine ale celulelor și țesuturilor în etapele tardive. Pe măsura maturizării embrionul își dezvoltă treptat capacitatea de a reacționa la diverse acțiuni patogene nu numai prin dereglarea morfogenezei, dar și prin instalarea proceselor patologice reactive – alterare, regenerare completă și incompletă a țesuturilor, inflamație, modificări imunomorfologice și compensatoare-adaptative.

A doua legitate, caracteristică patologiei perioadelor tardive ale kimatogenezei, este combinarea dereglării morfogenezei cu alte procese patologice, de exemplu, a malformațiunilor cordului cu hiperplazia țesuturilor mezenchimale, malformațiilor encefalului cu prezența necrozelor, hemoragiilor ș.a.

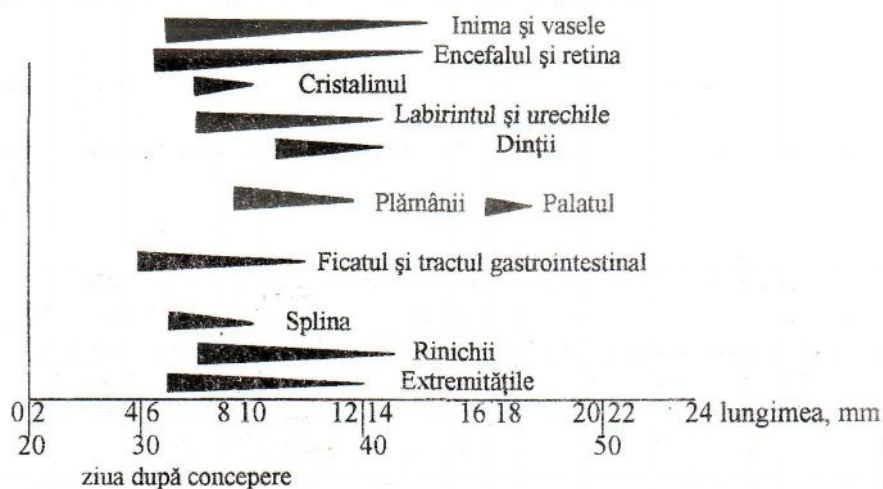


Fig. 292. Representarea grafică a perioadei de terminație teratogenă pentru unele organe și părți ale corpului (după Gertler).

A treia legitate, ce determină patogenia oricărei perioade a kimatogenezei și are o mare importanță în dezvoltarea unor sau altor stări patologice ale embrionului este perioada de dezvoltare în care acționează asupra acestuia agentul patogen.

Astfel, în perioada blastogenezei la orice acțiune embrionul răspunde prin dereglarea implantării oului fecundat sau a dezvoltării embrio- și trofoblastului. În perioada embriogenezei, când are loc morfogeneza de bază a organelor interne și ale părților corpului embrionului, aproape orice leziune conduce la dezvoltarea unei sau altei malformațiuni congenitale sau la moartea embrionului.

În perioada fetogenezei, când are loc diferențierea tisulară a organelor, apar vicii la nivel tisular.

Moartea prenatală a embrionului poate surveni în diferite perioade ale vieții lui intrauterine. Pentru embrionul mamiferelor și al omului astfel de perioade de sensibilitate sporită față de agenții patogeni sunt implantarea oului fecundat în mucoasa uterului, care corespunde cu primele 14 zile de dezvoltare intrauterină, și placentarea – începutul formării placentei, care corespunde cu a 3 – 6 săptămână de

dezvoltare intrauterină. Aceste două perioade de sensibilitate sporită a embrionului la acțiunea factorilor nocivi sunt numite prima și a doua perioadă critică.

Factorii care provoacă vicii de dezvoltare se numesc **teratogeni** (din grec. *teratos* – malformație, monstruozitate). S-a constatat, că diferiți agenți teratogeni, în dependență de timpul când acționează asupra embrionului, pot condiționa același viciu de dezvoltare: de exemplu, acțiunea energiei radiante și a chininei în a treia săptămână de dezvoltare intrauterină provoacă dereglarea formării tubului neural al embrionului.

Totodată, același agent teratogen acționând în diferite perioade ale embriogenezei poate provoca diferite vicii de dezvoltare.

În cazul lezării embrionului de către virusul rubeolei apare embriopatia rubeolară (sindromul Gregg) care se manifestă prin vicii de dezvoltare ale ochilor, cordului, encefalului, primordiilor dentare și urechii interne. Totodată, viciile de dezvoltare ale ochilor (cataracta, microftalmia ș.a.) apar în cazurile, când mama suferă de rubeolă în ultima decadă a primei luni de sarcină sau în primele două decade ale celei de a doua luni de sarcină, viciile de dezvoltare ale encefalului (microcefalia) – pe parcursul celei de a doua luni, urechii medii – în a treia decadă a lunii a doua și în prima decadă a celei de-a treia luni de sarcină.

Pentru fiecare organ există o anumită perioadă de timp, în decursul căreia acțiunea agentului teratogen provoacă apariția viciului de dezvoltare în el. Această perioadă de timp se numește **perioada de terminație teratogenă** (din lat. *teratos* – malformație, monstruozitate și *terminus* – limită, graniță), adică termen maximal, în timpul căruia factorul teratogen poate provoca o malformație congenitală (fig.292, p.548). Cu ajutorul datelor embriologiei se pot stabili termenii apariției viciului de dezvoltare și elabora așa-numitele calendare teratologice pentru viciile de dezvoltare ale diferitelor organe. Conform datelor teratologiei experimentale, cu cât e mai înaltă activitatea mitotică a țesuturilor în curs de dezvoltare, cu atât ele sunt mai sensibile la acțiunea agentului patogen.

S-a constatat, că agentul patogen poate manifesta o afinitate mai mică sau mai mare față de unele primordii tisulare, fapt care determină fiecărui agent patogen trăsături specifice.

Astfel, în Germania și alte țări între anii 1957 – 1964 a avut loc așa-numita catastrofă talidomică. Talidomida se folosea în calitate de substanță sedativă (somnifer). S-a constatat, că dozele mici ale acestui preparat sunt periculoase pentru embrionul uman. La multe din femeile care au folosit talidomida în a II lună de sarcină s-au născut copii cu vicii de dezvoltare grave ale extremităților – amelie, focomelie. În 40 % de cazuri au fost lezate extremitățile superioare, în 10% – inferioare, în 20% – extremitățile superioare și inferioare, organele auzului și văzului (datele a. 1961 și 1962). După datele a. 1964 în 45% de cazuri embriopatiile talidomidice evoluau cu vicii de dezvoltare ale organelor interne; deci talidomida manifestă un tropism deosebit față de primordiile în curs de dezvoltare ale extremităților.

S-a constatat, că la embrion pe lângă dereglarea morfogenezei poate avea loc resorbția țesuturilor necrozate, edemul țesuturilor, hemoragii, iar la sfârșitul embriogenezei – chiar și regenerarea incompletă cu formarea cicatricelor.

Necroza primordiilor tisulare se observă și în morfogeneza normală, la contopirea unor primordii, formarea cavităților în ele, resorbția membranelor (faringiană, cloacală) ș.a. Însă procesul de mortificare fiziologică a celulelor se deosebește de necrozele patologice după volum și caracter, mai mult ca atât el nu este însoțit de cicatrizare, și, principalul, nu duce la dereglarea proceselor de formare. Cicatrizarea necrozelor vaste ale țesuturilor embrionului apare, probabil, în embriopatiile condiționate de acțiunea agenților exogeni. În viciile de dezvoltare genotipice primordiile organelor nu se lizează, înregistrându-se doar o inhibare a proceselor de diferențiere a primordiilor.

În majoritatea cazurilor morfologia viciului de dezvoltare e nespecifică, de aceea e imposibil de a deosebi după aspectul exterior un viciu genotipic de o fenocopie¹. Principala manifestare a patologiei perioadei embrionare este disontogeneza sub formă de vicii de dezvoltare congenitală a organelor sau părților corpului embrionului.

Către perioada fetală organogeneza de bază se încheie și are loc creșterea și diferențierea țesuturilor fătului.

În perioada fetală precoce continuă organogeneza emisferelor cerebrale și a organului central al imunogenezei – timusul, de aceea în această perioadă pot apărea vicii de dezvoltare ale encefalului și întârzierea în dezvoltarea timusului.

Pe lângă disontogeneza la făt se pot întâlni și alte procese patologice, deoarece capacitățile lui reactive în comparație cu embrionul sporesc. La făt se observă modificări alterative, inflamație redusă (vezi *Inflamații*), modificări imunomorfologice (vezi *Procese imunopatologice*), dereglări ale circulației sanguine și limfatice, hiperplazie și regenerare. Astfel în perioada fetală se observă boli asemănătoare cu afecțiunile perioadei extrauterine. Pentru afecțiunile fătului – fetopatii – sunt caracteristice următoarele particularități.

1. În perioada fetală orice formă nozologică e însoțită de dereglarea ontogenezei la nivel tisular. Astfel pot apărea coraportul anormal al țesuturilor organelor sau retența maturizării lor. De exemplu, în *megaduodenum*, *megacolon* are loc dezvoltarea excesivă a țesutului muscular din peretele intestinal în lipsa unui aparat nervos bine dezvoltat, se observă retenția maturizării rinichilor în care predomină glomerulii de tip embrionar (fig. 293, p.551) etc.

2. În fetopatiile infecțioase totdeauna se observă o lezare generalizată a țesuturilor și organelor fătului. E tipică prezența unor focare de inflamație preponderent alterativă în organele parenchimatoase, sau a granulomatozei generalizate (de exemplu, în sifilisul congenital, listerioză).

3. Se dezvoltă de regulă un sindrom hemoragic manifest cu erupție peteșială pe piele, mucoase, hemoragii în organele interne.

4. Se observă retenția involuției și proliferarea excesivă a celulelor în focarele de hematopoieză extramedulară cu apariția lor în afara organelor hematopoietice facultative. Focarele de hematopoieză extramedulară la fătul matur sănătos în momentul nașterii trebuie să se reducă.

5. Procesele de hipertrofie și regenerare evoluează cu predominarea hiperplaziei țesuturilor mezenchimale, ceea ce duce la dezvoltarea excesivă a țesutului conjunctiv (de exemplu, în căile urinare în *megaureter* cu o reducere concomitentă a fibrelor musculare; în mucoviscidoză – în pancreas; în fibroelastoza cordului – cu dezvoltarea excesivă a țesutului elastic și fibros în endocard etc.).

Patogenia particularităților enumerate ale afecțiunilor fătului e strâns legată de imaturitatea structurală și funcțională a țesuturilor lui și a organelor, care reglează funcțiile lor. De aceea particularitățile enumerate ale afecțiunilor perioadei fetale impun separarea lor într-un grup special de fetopatii.

¹ Fenocopie – viciu de dezvoltare apărut sub influența agenților exogeni, identic din punct de vedere morfologic cu un viciu genotipic.

AFECTIUNILE PROGENEZEI ȘI KIMATOGENEZEI

GAMETOPATIILE

Gametopatiile sunt reprezentate de patologia gameților. Din ele fac parte orice leziuni ale ovulului și spermatozoidului, începând cu perioada ovo- și spermatogenezei și terminând cu fecundarea. Noțiunea de “gametopatii” include toate felurile de leziuni ale gametului masculin și feminin: mutațiile genelor și apariția afecțiunilor ereditare și a viciilor de dezvoltare moștenite, aberațiile cromozomiale cu apariția afecțiunilor cromozomiale, mutațiile genomice – modificarea numărului de cromozomi în gamet, care condiționează, de regulă, avort spontan sau afecțiune cromozomială. Trebuie de menționat, că nu numai leziunile grave ale nucleului, dar și cele ale citoplasmei gametului pot cauza pierrea lor cu dezvoltarea sterilității sau avortului spontan și avortonului. Din cele spuse urmează, că gametopatiile reprezintă unul din factorii letalității intrauterine, care nu poate fi înregistrat cu precizie.

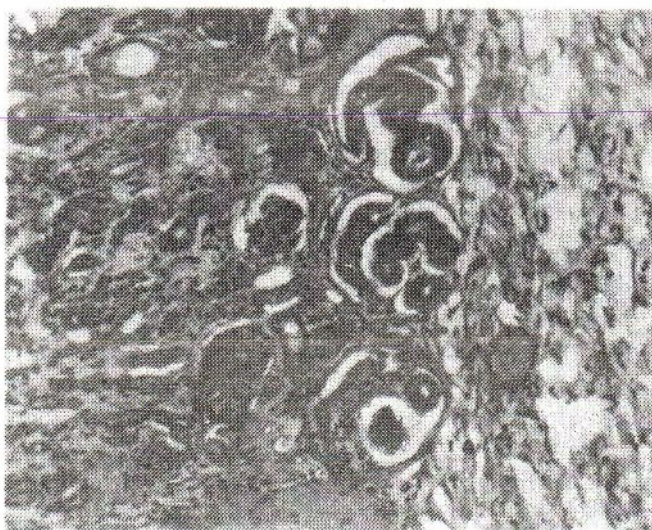


Fig. 293. Glomeruli de tip embrionar în stratul cortical al rinichiului la un băiețel de 7 zile.

În cazul leziunii nucleului gametului se pot produce schimbări în aparatul genetic. Modificările genelor, mutațiile lor se fixează în generațiile celulare ulterioare. Gameții sunt purtătorii genelor, moștenite de la toți strămoșii îndepărtați. De aceea noțiunea de gametopatii include nu numai leziunile gameților părinților, dar și ale strămoșilor mai îndepărtați ai probandului. Gametul cu un defect al genei sau genelor poate fi sursa viciilor ereditare sau a afecțiunilor, care se manifestă în diferite etape ale dezvoltării intra- și extrauterine.

Viciile și afecțiunile genice se moștenesc după tipul *autozom-recesiv și autozom – dominant* sau gena mutantă poate fi *cuplată cu cromozomul sexual X*. La moștenirea după tipul autozom-recesiv viciul la propand apare numai dacă gena mutantă a fost moștenită și de la tată, și de la mamă. Părinții probandului pot fi doar purtători heterozigoți ai genei mutante. În moștenirea după tipul autozom-dominant gena mutantă se transmite de la tată sau de la mamă, care suferă de un viciu analog.

Viciile, genele cărora sunt localizate în cromozomul X, se pot moșteni după tipul recesiv sau dominant. Viciile cuplate cu cromozomul X, care se moștenesc după tipul recesiv, se observă, de regulă, la

băieței, deoarece unicul lor cromozom X e lezat. Gena mutantă este transmisă de mamă, practic sănătoasă. Doar în cazul când tatăl e bolnav, iar mama e purtătoare de genă mutantă purtător al viciului poate fi fetița.

Pe lângă leziunile locale ale aparatului genetic al nucleului gametului ca urmare a mutațiilor genelor, în perioada gametogenezei pot surveni mutații ale cromozomilor sub aspect numeric și structural. Mutațiile cromozomilor au fost numite *aberații cromozomiale*. Ele apar de cele mai multe ori în timpul diviziunii reducționale a gameților. Consecință a acestora sunt afecțiunile cromozomiale, care în majoritatea cazurilor totuși nu se moștenuesc, deoarece purtătorii lor mor în copilărie sau sunt sterili.

Exemple tipice de afecțiuni cromozomiale sunt *boala Down* (trizomia după perechea 21 de autozomi), *sindromul Patau* (trizomia după perechile 13 – 15 de autozomi), *sindromul Șereșevski-Turner* (monozomia cromozomului sexual – 45 XO) ș.a.

Cel mai des se întâlnește *Boala Down*, care se observă la nou-născuți în raport de 1:600, 1:700. Clinic la acești copii de la naștere se observă o întârziere a dezvoltării mintale și fizice. Bolnavii au aspect exterior tipic – ochi oblici, nas în șa, boltă palatină înaltă, amplasare joasă a pavilioanelor mici ale urechilor, hipotonie musculară pronunțată. Copiii deseori mor de boli intercurante. La majoritatea dintre ei se constată vicii de dezvoltare ale cordului și vaselor magistrale (tetrada Fallot ș.a.), rareori – vicii de dezvoltare ale aparatului digestiv și urogenital. La acești copii se observă hipoplazia emisferelor cerebrale, îndeosebi a lobilor frontali cu retenția diferențierii neuronilor, dereglarea proceselor de mielinizare, arhitectoniei vaselor sanguine ale encefalului.

Sindromul Patau printre nou-născuți și născuți-morți are o frecvență de 1 la 5149 de nașteri. Sunt caracteristice hipoplazia generalizată, anomaliile craniului și feței – frunte joasă înclinată, fante palpebrale înguste, rădăcina turtită și lată a nasului, hipotelorismul, “defectele scalpului”, amplasarea joasă a pavilioanelor deformate ale urechilor, e tipică fisura labio-palatină. Se observă polidactilia și poziția flexoră a mâinilor, microftalmie, coloboma și opacifierea corneii. Din partea encefalului se observă microcefalie, arinencefalie (lipsa rinencefalului), aplazia sau hipoplazia vermisului cerebelar ș.a. Se constată de asemenea malformații congenitale ale cordului, organelor digestive, sistemului urogenital ș.a.. Copiii sunt neviabili.

BLASTOPATIILE

Blastopatia este patologia blastocistului, care apare în perioada nidării și segmentării în primele 15 zile din momentul fecundării până la separarea embrio- și trofoblastului.

Etiologia și patogenia. Cauzele blastopatiei de cele mai multe ori sunt aberațiile cromozomiale în combinație cu acțiunea mediului (boli endocrine la mame, hipoxie ș.a.). Patogenia depinde de genul leziunii blastocistului. De exemplu, patogenia monstruoșităților bigemilare e condiționată de apariția în timpul segmentării a două sau mai multe centre independente de creștere. Se presupune, că dacă aceste centre sunt izolate unul de altul, atunci se dezvoltă doi gemeni univitellini independenți, dezvoltarea normală a cărora nu trebuie considerată drept blastopatie. Dacă centrele de creștere sunt situate în imediata apropiere și au o zonă intermediară comună pentru ambii gemeni, atunci se dezvoltă doi *gemeni concreșcuți*. În ambele cazuri e posibilă dezvoltarea gemenilor simetrici și asimetrici.

Morfologia blastopatiilor e diversă. Din ele fac parte dereglările implantării blastocistului, și anume sarcina ectopică, implantarea superficială sau foarte adâncă a blastocistului în endometru, dereglarea orientării embrioblastului ce se formează în blastocist față de endometru, aplazia sau moartea embrioblastului cu formarea unui sac embrionar gol, anomaliile de dezvoltare ale întregului embrion, unele anomalii solitare, monstrozitățile bigemilare și, în sfârșit, aplazia sau hipoplazia trofoblastului ce se formează – a amniosului, pedunculului amniotic, sacului vitelin. *Implantarea superficială* sau extrem de *adâncă a blastocistului* conduce la anomalii de dezvoltare a formei, localizării, precum și la concreștența placentei (*Placenta accreta*) (vezi mai jos), care pot provoca moartea fătului în timpul nașterii. Dereglarea orientării embrioblastului în caz de inversie topografică completă se încheie cu moartea embrioblastului. În caz de inversie incompletă se observă anomalii din partea cordonului ombilical (vezi mai jos), care pot provoca moartea fătului în timpul nașterii. *Sacii embrionari goi* reprezintă niște blastocisturi, care nu conțin embrioblast sau includ rămășițele acestuia. Uneori în ei pot fi găsite membranele amniotice, cordonul ombilical, sacul vitelin.

Patologia dezvoltării întregului embrion este o dereglare gravă, incompatibilă cu viața.

Viciile de dezvoltare solitare și multiple, care apar în perioada blastulei (în primele 8 – 12 săptămâni), se observă la 14,3 – 22,9 % din toți embrionii avortați spontan. Totodată în 46,2 % de cazuri ele sunt însoțite de anomaliiile placentei. Astfel de combinare provoacă adesea moartea embrionului.

Monstrozitățile bigemilare se întâlnesc sub formă de gemeni concreșcuți; dacă aceștia constau din componenți simetrici de o dezvoltare egală se numesc *diplopagus* (*diplopagus* din grec. *diplos* – dublu, *pagus* – a uni), dacă, însă au o dezvoltare asimetrică – *heteropagus* (*heteropagus* din grec. *heteros* – altul); gemenul rudimentar, aflat în dependență de altul, dezvoltat, se numește parazit. Pentru desemnarea localizării concreșterii gemenilor la denumirea anatomică a locului de concreștere se adaugă cuvântul pagus: de exemplu, concreșterea în regiunea capului se numește *craniopagus*, în regiunea toracală – *toracopagus*, în regiunea pelviană – *ischiopagus* ș.a.

Monstrozitățile bigemilare sunt însoțite de neviabilitate. În cazuri rare astfel de gemeni au o durată considerabilă de viață, ajungând până la vârstă adultă. În caz de concreștență ușoară în limita țesuturilor moi e posibilă corecția chirurgicală.

EMBRIOPATIILE

Embriopatia este patologia perioadei embrionare de la a 16-a până la a 75-a zi de sarcină inclusiv, răstimp în care se încheie organogeneza de bază și se formează amniosul și corionul. Principalele forme de embriopatii sunt viciile congenitale de dezvoltare.

Se numesc **vicii congenitale de dezvoltare** modificările persistente ale organului, unei părți a corpului sau întregului organism, care diferă de varietățile structurii normale a unei specii biologice și apar intrauterin ca urmare a dereglărilor morfogenezei. Deoarece organogeneza se încheie în principiu în perioada embrionară, majoritatea viciilor de dezvoltare apar tocmai în această etapă a existenței

intrauterine. Însă, în afara de malformații congenitale cu dereglări ale morfogenezei de bază a organelor sau părților corpului există malformații congenitale, în care dereglarea dezvoltării se observă la nivelul diferențierii tisulare. Deseori ele au caracter de sistem, de exemplu, viciile de dezvoltare ale musculaturii striate (miopatia congenitală Oppenheim), a țesutului conjunctiv (boala Marfan), pielii (ihtioza congenitală), oaselor de geneză cartilagineasă (condrodizplazia congenitală) ș.a. Viciile de dezvoltare pot afecta și țesuturile unui organ, de exemplu, hipoplazia țesutului muscular neted în *megaureter*, aparatului nervos intramural în *megacolon*, țesutului pulmonar – în plămân polichistic ș.a. Aceste vicii după perioada de apariție fac parte din fetopatiile precoce. Fetopatiile precoce deseori se combină cu embriopatiile. De exemplu, ihtioza congenitală și condrodizplazia – cu vicii de dezvoltare ale feței, boala Marfan – cu vicii de dezvoltare ale feței și aortei etc. După datele QMS, frecvența viciilor congenitale constituie 1,3 % din numărul de nașteri.

Orice malformație congenitală se poate manifesta prin: 1) lipsa vreunui organ sau părți a corpului (agenezie, aplazie); 2) dezvoltarea incompletă a organului (hipoplazie); 3) dezvoltarea excesivă (hiperplazie) sau prezența unui surplus de organe (dublare ș.a.); 4) modificarea formei (contopirea organelor, atrezie, stenoză a orificiilor, canalelor, disrafie – persistența fantelor embrionare, extrofie – evaginare ș.a.); 5) schimbări în localizarea organelor (ectopie); 6) persistența organelor embrionare provizorii (precedente).

Clasificarea. Viciile congenitale de dezvoltare se divizează după gradul de răspândire în organism, localizare în organ, etiologie. După gradul de răspândire malformațiile congenitale pot fi: 1) izolate – lezarea unui organ; 2) de sistem – lezarea mai multor organe ale unui sistem; 3) multiple – lezarea organelor diferitelor sisteme. După localizare se disting vicii de dezvoltare ale sistemului nervos central, aparatului cardio-vascular, digestiv, uro-genital ș.a. Viciile congenitale de dezvoltare cu localizarea menționată prezintă cel mai mare interes în patologie. Cel mai frecvent se întâlnesc viciile de dezvoltare ale sistemului nervos central și cardio-vascular, deoarece tocmai aceste sisteme au cea mai îndelungată perioadă de terminație teratogenă (vezi fig. 292). Viciile de dezvoltare izolate se întâlnesc mai frecvent decât cele multiple, deși perioada de terminație teratogenă la multe organe coincide în timp.

Clasificarea cea mai desăvârșită a viciilor de dezvoltare este cea etiologică, însă nivelul cunoștințelor contemporane încă nu permite de a ține cont de ea. Se cunosc, însă, unele forme de malformații congenitale de sistem și multiple ce țin de anumită etiologie, de exemplu, embriopatia rubeolară, alcoolică, talidomică ș.a., precum și malformațiile congenitale genotipice ereditare condiționate și malformațiile congenitale generate de aberațiile cromozomiale; ultimele au de regulă un caracter multiplu.

Delimitarea malformațiilor congenitale genotipice de la fenocopiile lor e posibilă prin intermediul metodei de studiere a arborelui genealogic, metodei citogenetice, care permite studierea cariotipului țesuturilor purtătorului de viciu la cultivarea lor, cu ajutorul metodei gemenilor, bazată pe depistarea frecvenței malformațiilor congenitale la gemenii univitelini și a metodei dermatoglice – studierea complexului desenelor pielii de pe palme, regiunea plantară și suprafața flexoare a degetelor, folosită la diagnosticul urgent al afecțiunilor cromozomiale.

MALFORMAȚIILE CONGENITALE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

După frecvența lor *malformațiile congenitale ale SNC* ocupă primul loc printre alte vicii, constituind 30 % din viciile de dezvoltare, depistate la copii.

Etiologia și patogenia. Dintre factorii exogeni prezintă importanță virusul rubeolei, imunodeficienței umane, herpesului simplu, se presupune și influența virusului citomegalic, Coxsackie, preparatelor medicamentoase (chinina, hidantoinul ș.a.), alcoolului, energiei radiante, hipoxiei. Importanță indiscutabilă au mutațiile genice întâlnite în calitate de anomalii în afecțiunile cromozomiale. Dezvoltarea viciului e condiționată de acțiunea factorului nociv pe parcursul întregii perioade embrionare, inclusiv perioada fetală precoce. Cele mai grave anomalii apar la producerea leziunii în faza inițială de formare a tubului neural (a 3 – 4-a săptămână de viață intrauterină).

Anatomia patologică. Vom descrie succint cele mai grave malformații congenitale ale SNC. *Anencefalia* – agenezia encefalului, în care lipsesc compartimentele lui anterioare, medii, iar uneori și cele posterioare. Bulbul rahidian și măduva spinării se păstrează. În locul encefalului se constată țesut conjunctiv bogat în vase, de asemenea neuroni solitari și celule de nevroglie. Anencefalia se combină cu acrania – lipsa oaselor boltei craniene, țesuturilor moi ce le acoperă, și a pielii.

Microcefalia – hipoplazia encefalului, diminuarea masei și volumului lui; se suprapune cu micșorarea simultană a cutiei craniene și îngroșarea oaselor craniului; gravitatea acestui viciu poate varia. *Microgiria* – creșterea numărului de circumvoluții, însoțită de reducerea dimensiunilor lor.

Porencefalia – apariția în encefal a unor chisturi de diferite dimensiuni care comunică cu ventriculii cerebrali laterali, tapetați cu ependim. E necesar de a deosebi porencefalia adevărată de cea falsă, în care chisturile nu comunică cu căile de scurgere ale lichidului cefalorahidian și se instalează pe locul fostelor focare de ramoliment ale țesutului cerebral.

Hidrocefalia congenitală prezintă acumularea excesivă a lichidului cefalorahidian în ventriculii cerebrali (*hidrocefalie internă*) sau în spațiile subarahnoidiene



Fig.294. Hidrocefalie (după A.V.Ținzerling).

(hidrocefalie externă) (fig.294, p.555). Ea este însoțită de mărirea boltei craniene și de necorespunderea acesteia cu craniul facial – față prea mică, fruntea bombată. Se observă desfacerea și efilarea oaselor craniene, bombarea fontanelor. Sporește atrofia substanței cerebrale legată în majoritatea cazurilor de tulburarea eliminării lichidului cefalorahidian, în urma stenozei, dublării sau atreziei apeductului creierului mare (numit apeductul Silvius), atreziei orificiilor mediane și laterale ale ventriculului IV și a orificiului interventricular.

Ciclopia – un viciu rar, caracterizat prin prezența unuia sau a doi globuli oculari, situați într-o orbită, însoțit de un viciu de dezvoltare a nasului și lobului olfactiv al encefalului. A fost numit astfel din cauza asemănării feței fătului cu un astfel de viciu cu cea a unui monstru mitologic – ciclop.

Herniile encefalului (encefalocel) și *ale măduvei spinării* (medulocel) reprezintă niște proeminări ale substanței cerebrale și medulare, precum și ale învelișurilor acestei substanțe prin defectele oaselor craniului, suturile lor și canalul vertebral. Dacă în sacul herniar se află numai structurile meningiale și lichidul cefalorahidian hernia se numește *meningocel*, dacă meningele și substanța cerebrală – *meningoencefalocel*, dacă substanța cerebrală și ventriculii cerebrali – *encefalo-cistocel*. Cel mai des se întâlnesc herniile măduvei spinării, cauzate de dehiscența părților dorsale ale vertebrelor, numite *spina bifida*. Herniile măduvei spinării, ca și cele ale encefalului, în funcție de conținutul sacului herniar se pot diviza în *meningocel*, *mielocel*, *meningomiocel*. Foarte rar se întâlnește *rahischizisul* – un defect complet al peretelui posterior al canalului vertebral, țesuturilor moi, ale pielii și meningelor; totodată măduva spinării aplatizată stă deschisă pe peretele anterior al canalului, hernia lipsește.

P r o g n o s t i c u l în malformațiile congenitale ale SNC e nefavorabil, majoritatea lor fiind incompatibile cu viața. Corecția chirurgicală este eficientă numai în unele cazuri de encefalocel și medulocel. Copiii deseori mor din cauza asocierii bolilor infecțioase intercurrente. Encefalocelul și medulocelul se complică prin infecții purulente cu dezvoltarea meningitei purulente și meningoencefalitei.

MALFORMAȚIILE CONGENITALE ALE CORDULUI

Malformațiile congenitale ale cordului ocupă după incidență locul doi după viciile SNC. Conform datelor unor autori, lor le revin 16 – 40 % dintre toate anomaliile; 3 – 8% sunt depistate la necropsia copiilor decedați în perioada perinatală.

Etiologia și patogenia. Cauzele acestor anomalii sunt diverse și nu sunt legate de anumiți factori exogeni. Importanță indiscutabilă au mutațiile genice și aberațiile cromozomiale. În multitudinea de anomalii observate în afecțiunile cromozomiale, malformațiile cordului se întâlnesc mai rar decât cele ale SNC. Dezvoltarea anomaliilor e condiționată de influența agentului patogen asupra embrionului începând cu a 3-a și până la a 11-a săptămână de dezvoltare intrauterină. Formele variate ale malformațiilor sunt rezultatul denaturării diferitelor etape ale morfogenezei cordului, principalele fiind defectele primordiilor inițial pare ale cordului, flexiunile vicioase ale tubului cardiac primar, întârzierea în dezvoltare sau localizarea atipică a septurilor, care împart inima și trunchiul arterial în jumătățile dreaptă și stângă, persistența joncțiunilor atrio-ventriculare, prezente în dezvoltarea intrauterină.

Anatomia patologică. În malformațiile congenitale ale cordului instalarea proceselor de hipertrofie a miocardului la copii în primele 3 luni de viață e condiționată nu numai de creșterea volumului fibrelor musculare în baza hiperplaziei ultrastructurilor acestora, dar și de hiperplazierea adevărată a cardiomiocitelor. Concomitent se dezvoltă hiperplazia fibrelor reticulare argentafine din stroma cordului. Modificările ulterioare din cord și stromă, inclusiv dezvoltarea necrozei, conduc la proliferarea treptată a țesutului conjunctiv și apariția cardiosclerozei difuze sau de focar.

Remanierea compensatoare a patului vascular din cordul hipertrofiat e însoțită de mărirea vaselor intramurale, anastomozelor arterio-venoase, venelor mici (numite Wieussens-Thebesius) ale inimii. Modificările sclerotice din miocard, intensificarea circulației în cavitățile cordului duc la îngroșarea endocardului pe contul proliferării fibrelor elastice și colagene. Remanierea patului vascular are loc și în plămâni. La copiii cu malformații cardiace congenitale se observă o întârziere în dezvoltarea fizică generală.

Moartea în caz de vicii grave survine în primele zile de viață din cauza hipoxiei, sau mai târziu ca urmare a insuficienței cardiace. Datorită progresului chirurgiei toracale a devenit posibil tratamentul multor anomalii congenitale prin folosirea corecției chirurgicale și protezării, ceea ce a schimbat esențial evoluția și consecințele malformațiilor congenitale ale cordului la copii. Caracterul complex al embriogenezei inimii face ca malformațiile ei congenitale să fie destul de diverse. Însă majoritatea lor sunt condiționate de comunicările anormale dintre marea și mica circulație, stenoze în aceste sisteme sau lipsa comunicării normale între ele, până la izolarea completă a marelui circuit de cea pulmonară, fenomen incompatibil cu viața. În conformitate cu gradul de hipoxie condiționată de diminuarea curentului sanguin în mica circulație și îndreptarea torentului circulator prin căile anormale dintre mica și marea circulație malformațiile cordului pot fi divizate în două tipuri principale – cu cianoză și



Fig.295. Defect în septul interventricular al inimii (după A.V.Ținzerling).

“p a l i d e”. În malformațiile cordului c u c i a n o z ă are loc diminuarea torentului circulator în mica circulație, hipoxia și orientarea curentului sanguin pe cale anormală – din dreapta spre stânga. În malformațiile “p a l i d e” hipoxia lipsește și torentul circulator e orientat de la stânga spre dreapta. Însă această clasificare e schematică și nu poate fi aplicată la toate tipurile de malformații congenitale ale cordului.

Malformațiile congenitale cu dereglarea diviziunii cavităților cordului. *Defectul septului interventricular* se întâlnește des și apariția lui depinde de întârzierea în creștere a uneia din structurile, care formează septul, ca rezultat între ventricule se stabilește o comunicare anormală. Mai frecvent defectul se observă în porțiunea superioară conjunctivă (membranoasă) a septului (fig.295, p.557). Torrentul circulator trece prin acest defect de la stânga la dreapta, de aceea cianoza și hipoxia nu se observă (malformație de tip “palid”). Gradul defectului poate varia până la lipsa completă a septului. Dacă defectul e considerabil se dezvoltă hipertrofia ventriculului drept al inimii, în timp ce defectele minime nu provoacă modificări hemodinamice.

Defectul septului interatrial sub formă de anomalie izolată se întâlnește rar. El apare ori în dereglările dezvoltării septului interatrial primar în a 5-a săptămână de embriogeneză, ori mai târziu, când se formează septul secundar și gaura ovală. *Defectul septului primar* are aspectul unui orificiu, situat nemijlocit deasupra valvulelor ventriculelor; în *defectul septului secundar* apare o gaură ovală larg deschisă, lipsită de valvulă. În ambele cazuri torentul circulator curge de la stânga la dreapta, hipoxia și cianoza lipsesc (malformație de tip “palid”). Hiperemia excesivă a jumătății drepte a cordului este însoțită de hipertrofia ventriculului drept și de lărgirea trunchiului și ramurilor arterei pulmonare. Lipsa completă a septurilor interventricular și interatrial conduce la dezvoltarea cordului trilocular – un viciu grav, în care în perioada de compensare totuși nu se observă o amestecare deplină a sângelui arterial și venos, deoarece torente de bază ale acestor tipuri de sânge își păstrează direcția din care cauză gradul de hipoxie sporește pe măsură ce progresează decompensarea.

Malformațiile congenitale ale cordului cu dereglarea diviziunii trunchiului arterial. Trunchiul arterial comun în lipsa totală a diviziunii trunchiului arterial se întâlnește rar. În această malformație un trunchi arterial comun pornește de la ambii ventriculi, la ieșire se află 4 sau mai puține valve semilunare; malformația adesea se asociază cu defectul septului interventricular. Arterele pulmonare pornesc de la trunchiul comun nu departe de valve, până la ramificarea vaselor mari ale capului și gâtului: ele pot fi lipsă și atunci plămânii se alimentează cu sânge din arterele bronșice lărgite. La această malformație se observă o hipoxie pronunțată și cianoză (malformație cu cianoză), copiii sunt neviabili.

Transpoziția completă a arterei pulmonare și aortei survine în cazul orientării vicioase a creșterii septului trunchiului arterial, când acesta crește nu după spirală, ci în direcție opusă celorlalte compartimente ale inimii, care au o dezvoltare normală. În această malformație aorta e plasată anterior și din dreapta ventriculului drept al inimii, artera pulmonară fiind plasată în spatele aortei, pornind de la ventriculul stâng. Sângele arterial poate ajunge în marea circulație numai prin defectele din septurile inimii sau în lipsa obliterării canalului arterial (Botallo) și a găurii ovale. Malformația e însoțită de hipoxie și cianoză considerabilă (malformație cu cianoză).

Este afectat considerabil miocardul, deoarece arterele coronare nu sunt alimentate cu sânge arterial. Copiii sunt neviabili.

Stenoza și atrezia arterei pulmonare se observă la deplasarea septului trunchiului arterial spre dreapta, adesea fiind însoțită de defectul septului interventricular și alte anomalii. În caz de stenoză manifestă a arterei pulmonare sângele ajunge în plămâni prin canalul arterial (Botallo) și prin arterele bronșice lărgite. Malformația e însoțită de hipoxie și cianoză pronunțată (malformație cu cianoză).

Stenoza și atrezia aortei este o consecință a deplasării septului trunchiului arterial spre stânga. Se întâlnește mai rar decât deplasarea septului spre dreapta; este însoțită adesea de hipoplazia ventriculului stâng al inimii. Totodată se observă o hipertrofie manifestă a ventriculului drept al inimii, dilatarea atrului drept și o cianoză generală pronunțată. Copiii sunt neviabili.

Stenoza istmului (coarctafia) aortei până la atrezia acestuia se compensează datorită dezvoltării circulației colaterale prin arterele intercostale, arterele cutiei toracice și hipertrofiei pronunțate a ventriculului stâng al inimii.

Neobliterarea canalului arterial (Botallo) poate fi considerată malformație dacă acesta există și totodată e dilatat la copiii de 3 luni și mai mari. În acest caz sângele circulă de la stânga spre dreapta (malformație de tip "palid"). Anomalia izolată poate fi ușor lichidată pe cale chirurgicală.

Malformațiile congenitale combinate ale cordului. Mai frecvent se întâlnesc triada, tetrada și pentada Fallot. *Triada Fallot* are trei semne: defectul septului interventricular, stenoza arterei pulmonare și consecința acesteia: hipertrofia ventriculului drept. *Tetrada Fallot* are patru semne: defectul septului interventricular, stenoza arterei pulmonare, dextrapozitia aortei (deplasarea orificiului aortei spre

Fig. 296. Fistulă esofago-traheală. Segmentul superior se termină orb, e dilatat considerabil; segmentul inferior se deschide în trahee în regiunea birfurcației ei (după A. V. Ținzerling).

dreapta) și hipertrofia ventriculului drept al inimii. *Pentada Fallot* include și al 5-ea semn – defectul septului interatrial. Cel mai des se întâlnește tetrada Fallot (40 – 50 % din malformațiile congenitale ale cordului). În toate malformațiile de tip Fallot se observă un torent circulator de la dreapta la stânga, diminuarea torentului sanguin în mica circulație, hipoxie și cianoză (malformație cu cianoză). Dintre malformațiile congenitale combinate mai rar întâlnite fac parte: defectul septului interventricular



cu stenoza orificiului atrioventricular stâng (boala Lutembacher), defectul septului interventricular și dextrapozitia aortei (boala Eisenmenger), ramificarea arterei coronare stângi de la trunchiul pulmonar (sindromul Bland – White – Garland), hipertensiunea pulmonară primară (boala Ayerza), cauzată de hipertrofia stratului muscular al vaselor pulmonare (arterelor mici, venelor și venulelor) ș.a.

MALFORMAȚIILE CONGENITALE ALE ORGANELOR DIGESTIVE

Malformațiile congenitale ale organelor digestive se întâlnesc în 3-4 % de necropsii ale defuncțiilor din perioada perinatală și constituie 21 % din toate anomaliile congenitale ale acestei perioade. Cel mai des se întâlnesc atreziile și stenozele tubului digestiv.

Etiologia și patogenia. Atrezia orificiului anal, ca și celelalte anomalii ale porțiunii caudale a embrionului, se constată mai frecvent în embriopatia diabetică. În ansamblu originea acestor malformații e diversă.

Patogenia e legată de dereglarea formării orificiilor tubului digestiv în perioada dintre a 4-a și a 8-a săptămână de dezvoltare intrauterină, deoarece inițial acest tub se termină orb din ambele capete. Are importanță și retenția recanalizării, deoarece în a 8-a săptămână de dezvoltare intrauterină epitelul proliferant închide complet lumenul tubului digestiv, care ulterior se restabilește când se formează tunica mucoasă.

Atreziile și stenozele se observă mai frecvent în esofag, duoden, porțiunea proximală a jejunului și în porțiunea distală a ileonului, în regiunea rectului și a orificiului anal. În intestinul gros ele se întâlnesc rar. În esofag se pot întâlni și *fistule traheo-esofagale* (fig.296, p.559), formarea cărora depinde de dereglarea diviziunii intestinului primitiv în esofag și trahee. Aceste fistule conduc la dezvoltarea pneumoniei grave prin aspirație. Atreziile intestinului pot fi solitare și multiple, în ultimul caz intestinul amintește o “legătură de crenvurști”. La nivelul atreziei intestinul are aspect de cordon conjunctiv dens, care sub influența peristaltismului poate să se destindă și să se rupă, ceea ce provoacă peritonită perforativă în primele zile de viață ale nou-născutului.

Atreziile și stenoza rectului și ale orificiului anal pot avea diverse variante: 1) *atrezie numai la nivelul orificiului anal* – în caz de dezvoltare normală rectul e izolat de orificiul anal printr-un sept; 2) *atrezie numai la nivelul rectului* – orificiul anal duce într-un canal scurt și orb mai sus de care se află un cordon rudimentar al rectului; 3) *atrezia orificiului anal și a rectului* – orificiul anal lipsește, capătul orb al rectului e situat sus; 4) *atrezie cu fistule* – rectul se deschide în vezica urinară, uretră, vagin, scrot, perineu și alte organe ale sistemului uro-genital.

Dublarea unor sectoare ale intestinului survine mai frecvent numai la nivelul mucoasei, tunica musculară fiind comună. Sectorul dublat poate avea formă de chist, diverticul sau tub. Malformația se complică prin hemoragie, inflamație, necroză cu perforație.

Boala Hirschprung (fetopatie precoce) – aganglionică segmentară, *megacolon* – se caracterizează prin lipsa neuronilor plexului mienteric (Auerbach) din partea distală a colonului sigmoidian și din rect. Ca rezultat al persistenței plexului submucos (Meissner) porțiunea aganglionară a intestinului e în stare de contracție spastică, mai sus de ea are loc dilatarea intestinului prin meconiu sau materii fecale cu dezvoltarea

ulterioară a hipertrofiei compensatoare a tinicii musculare; în porțiunea dilatată uneori se observă exulcerații. Bolnavii suferă de constipații, se dezvoltă ocluzie intestinală.

Stenoza pilorică hipertrofică (fetopatie precoce) este o hipertrofie congenitală a musculaturii porțiunii pilorice a stomacului cu stenoza lumenului ei; e cea mai frecventă malformație congenitală a stomacului, etiologia și patogenia căreia nu sunt elucidate. Se constată la 0,3 % de nou-născuți, la băieți de 5-7 ori mai frecvent. Afecțiunea are caracter familial. În locul unui inel piloric normal există un tub cu lumenul îngust și pereți groși și denși, care proeminează în duoden. Se observă vărsătură incoercibilă, care începe în a 3-4 săptămână de viață, până la dezvoltarea comei din cauza pierderii clorurilor. Tratamentul chirurgical asigură vindecarea completă.

Malformațiile tubului digestiv, condiționate de persistența unor structuri embrionare. Din ele fac parte hernia ombilicală, chisturile și fistulele inelului ombilical și diverticulul lui Meckel.

Hernia ombilicală este un defect al peretelui anterior abdominal în regiunea ombilicului cu prolabarea sacului herniar translucid, format de cordonul ombilical și amnios, care conține anse ale intestinului subțire. Malformația e cauzată de netrecerea anselor intestinului în cavitatea abdominală în a 8-10-ea săptămână de dezvoltare intrauterină. Poate fi tratată chirurgical. Hernia ombilicală trebuie deosebită de *eventrația organelor cavității abdominale* cu hipoplazia ei, când peretele abdominal e larg deschis, sacul herniar lipsește, tratamentul chirurgical e neefectiv. *Chisturile și fistulele inelului ombilical* se formează ca rezultat al persistenței canalului vitelin, care unește tubul digestiv cu sacul vitelin în etapele precoce de dezvoltare intrauterină. Dacă canalul persistă în întregime apare o *fistulă ombilicointestinală*, din care se elimină materii fecale în mediul extern. Dacă acesta persistă parțial, apoi în regiunea ombilicului se formează un *enterochistom*; persistența parțială a canalului în regiunea intestinului condiționează formarea *diverticulului Meckel* – o proeminență digitiformă a peretelui ileonului, localizată, de regulă, cu 25 cm mai sus de valvula ileo-cecală (valvula Bauhin). Între el și inelul ombilical uneori persistă un rudiment al canalului vitelin sub formă de cordon conjunctiv. Toate aceste anomalii pot provoca hemoragii, inflamație, inclusiv peritonită, ocluzie, invaginație; e necesar tratamentul chirurgical.

Malformațiile congenitale ale ficatului și căilor biliare. *Polichistoza ficatului* prezintă chisturi multiple de diverse dimensiuni, tapetate cu epiteliu și umplute cu lichid transparent; se întâlnește rar, adesea se asociază cu polichistoza rinichilor și a pancreasului.

Atrezia și stenoza ducturilor biliari extrahepatici se poate observa în unul sau în toate trei canale. *Agenezia și hipoplazia ducturilor biliari intrahepatici* (fetopatii precoce) este o reducere a numărului lor sau lipsa lor completă din traiectele portale în regiunea triadelor. Etiologia e legată de virusul hepatitei. Se înregistrează cazuri familiale. Malformația e considerată o consecință a dereglărilor formării ducturilor din diverticulul hepatic (săptămâna a 5-8), sau a retenției recanalizării (săptămână a 8 de dezvoltare intrauterină). Icterul e foarte pronunțat, se dezvoltă în a 3 - 5 zi de viață; malformația provoacă ciroza biliară a ficatului. În *agenezia și hipoplazia ducturilor intrahepatici* e posibilă dezvoltarea cirozei biliare congenitale. Nou-născuții trăiesc 6 - 7 luni. În caz de ciroză congenitală ei mor în primele zile de viață din cauza insuficienței hepatice.

Hiperplazia congenitală a ducturilor biliari intrahepatici (fetopatie precoce) este o proliferare bizară a ducturilor biliari în regiunea traiectului portal cu o dezvoltare excesivă a țesutului conjunctiv; se combină cu rinichi polichistici. Icterul nu e caracteristic și apare în caz de asociere a colangitei supurative secundare. Această malformație se întâlnește și la adulți. În caz de combinare cu microchistoza rinichilor moartea survine prin insuficiență renală în primele zile de viață.

MALFORMAȚIILE CONGENITALE ALE RINICHILOR, CĂILOR URINARE ȘI ALE ORGANELOR GENITALE

Etiologia. Dezvoltarea malformațiilor nu e determinată de acțiunea anumitor agenți patogeni. Multe din ele sunt ereditare sau familiale. Se întâlnesc în sindroamele cromozomiale. Aceste malformații sunt diverse și apar în săptămânile 4-8 de chimatogeneză.

Malformațiile congenitale ale rinichilor. *Agenezia rinichilor* reprezintă lipsa congenitală a unuia sau ambilor rinichi (arenie); se întâlnește rar, pielea nou-născutului afectat de această malformație are un caracter plicaturat manifest, fața e păstoasă, senilă, pavilioanele urechilor sunt dispuse distal, nasul e lat și plat, bosele frontale proeminează; se observă malformații congenitale și ale altor organe. Copiii sunt neviabili.

Hipoplazia rinichilor reprezintă o diminuare congenitală a masei și volumului lor, poate fi uni- și bilaterală; în hipoplazia unilaterală se observă hipertrofia vicariantă a celui de-al doilea rinichi normal.

Displazia rinichilor reprezintă o hipoplazie în care în rinichi sunt prezente țesuturi embrionare. Microscopic în țesutul renal se depistează mici focare de nefroblastom, tubi și glomeruli primitivi, chisturi, insulițe de cartilaj și țesut muscular neted. Se combină cu aplazia, hipoplazia sau atrezia și stenoza ureterelor. În caz de hipoplazie și displazie renală bilaterală manifestă copiii sunt neviabili.

Rinichii macrochistici (polichistoza renală de tip adult) reprezintă o mărire considerabilă bilaterală a rinichilor cu formarea în stratul cortical a unui număr mare de chisturi voluminoase cu un conținut transparent, printre chisturi persistă zone de țesut renal normal (fig.297, p.563). Malformația se combină cu chisturi în ficat și pancreas; se moștenește după tipul dominant. Patologia ei e legată de dereglarea joncțiunii primordiilor țesutului metanefrogen și tubului uretral, se formează chisturi de retenție.

Rinichii microchistici (polichistoza de tip "infantil") reprezintă o mărire considerabilă bilaterală a rinichilor cu formarea numeroaselor chisturi mici în straturile cortical și medular, care aderă strâns unul de altul. Rinichii au aspect de burete macroporos. La examen microscopic tot țesutul renal pare a fi substituit pretutindeni de chisturi, tapetate cu epitelii cubic. Malformația se combină cu chisturi în ficat și hiperplazia căilor biliare. Copiii sunt neviabili.

Concreștența rinichilor (rinichi "în potcoavă") și distopia nu au manifestări clinice.

Malformațiile congenitale ale căilor urinare. Se disting: 1) dublarea bazinetelor și ureterelor; 2) agenezia, atrezia, stenoza ureterelor, ectopia orificiilor lor,

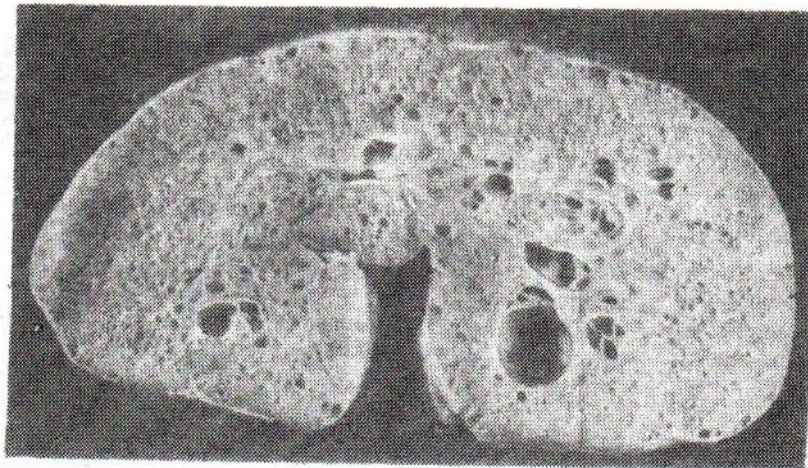


Fig. 297. Rinichi polichistic (macrochistoză).

3) megaloureterul, care face parte din fetopatiile precoce și prezintă o dilatare considerabilă (uni- sau bilaterală) a ureterului ca urmare a hipoplaziei țesutului muscular sau aparatului nervos; 4) extrofia vezicii urinare ca rezultat al aplaziei peretelui ei anterior, peritoneului și a pielii în regiunea pubiană; 5) agenezia vezicii urinare; 6) atrezia, stenoza uretrei (mai frecvent la fetițe) și hipospadia – defectul peretelui inferior, epispadia – defectul peretelui superior al uretrei la băieți.

Toate malformațiile căilor urinare provoacă dereglarea eliminării urinei și fără un tratament chirurgical oportun, care actualmente se înfăptuiește cu succes, provoacă insuficiență renală. Cele mai grave malformații (de exemplu, agenezia, atrezia căilor urinare) provoacă exit prin uremie imediat după naștere, altele timp îndelungat nu se manifestă clinic, însă treptat conduc la hidronefroză, uneori la formarea calculilor, dezvoltarea pielonefritei cronice ascendente, ceea ce poate trece în insuficiență renală, care sfârșește cu moartea bolnavului (deseori la 20 – 30 de ani) prin uremie.

Malformațiile congenitale ale organelor genitale. Deseori ele sunt legate de afecțiunile glandelor endocrine (suprarenalelor, hipofizei) ale mamei și fătului, folosirea preparatelor hormonale în timpul sarcinii; s-a constatat transmiterea ereditară după tipul recesiv. Din ele fac parte: *criptorhidia* – reținerea testiculelor în cavitatea abdominală sau în canalul inghinal (la nou-născuți nu trebuie considerată drept un viciu, în această perioadă criptorhidia se întâlnește în 30 % de cazuri, la 12 – 16 ani se observă în 2–3 % de cazuri și se consideră malformație); *atrezia colului uterin* și a *vaginului*, *uter dublu*; *hermafroditismul* – prezența semnelor ambelor sexe la o persoană. Se distinge hermafroditism *a d e v ă r a t* – prezența simultană a glandelor sexuale feminine și masculine și *pseudohermafroditism* – organele genitale externe sunt antagoniste glandelor sexuale.

Viciile de dezvoltare ale organelor genitale nu periclitizează viața, în unele cazuri e posibil tratamentul chirurgical.

MALFORMAȚIILE CONGENITALE ALE APARATULUI RESPIRATOR

Malformațiile congenitale ale aparatului respirator adesea se combină cu alte malformații și se constată la 4,2 % de defuncți în perioada perinatală, la 3 % de copii, decedați în primul an de viață.

Fig.298. Bronșectazii congenitale (după A.V.Ținzerling).

Aplazia și hipoplazia bronhiilor și a plămânilor, a unui plămân sau lob pulmonar se întâlnesc mai frecvent. Hipoplazia plămânilor preponderent e secundară în displazia cutiei toracice.

Chisturile plămânilor (fetopatie precoce și tardivă) pot fi solitare sau multiple (plămâni polichistici), localizându-se într-un plămân sau lob. Chisturile au o geneză diversă – se formează în agenezia țesutului pulmonar, sau a uneia din categoriile de ramificații ale bronhiilor. În primul caz schimbul gazos nu se îndeplinește, deoarece terminațiile oarbe ale ramificațiilor bronhiilor sunt înconjurate de țesut conjunctiv. În al doilea caz bronhiile de dimensiuni mari și medii

trec nemijlocit în țesut pulmonar sau bronhiole. În perioada postnatală actul de respirație stabilit condiționează ectazierea chisturilor bronșice cu dezvoltarea așa-numitelor *bronșectazii congenitale* (fig 298).

Emfizemul congenital (fetopatie precoce și tardivă) reprezintă o destindere considerabilă cu predilecție a lobului superior al plămânului stâng din cauza hipoplaziei cartilajelor, țesutului elastic și muscular al bronhiilor. El provoacă deplasarea organelor mediastinului în partea opusă. Malformația se constată numai în perioada postnatală.

Malformațiile congenitale ale plămânilor, dacă sunt compatibile cu viața, provoacă adesea complicații sub formă de infecții secundare cu dezvoltarea bronșitelor și pneumoniilor cronice, consecințele cărora sunt pneumoscleroza, obliterarea cavităților pleurale, cordul pulmonar cu insuficiența lui ulterioară.

M o a r t e a din cauza acestor complicații se observă mai frecvent la adulți.

MALFORMAȚIILE CONGENITALE ALE SISTEMULUI OSTEOARTICULAR ȘI ALE CELUI MUSCULAR

Malformațiile congenitale ale scheletului și sistemului muscular, conform datelor necropsiilor, se întâlnesc respectiv în 0,5–0,8 și 13,5% din toate cazurile de malformații constatate la defuncții din perioada perinatală.

Dintre factorii exogeni ai acestor malformații prezintă importanță deosebită talidomida. Se disting malformații scheletale de sistem și izolate.

Malformațiile osteoarticulare de sistem. *Condrodisplazia* (fetopatie precoce) reprezintă un grup de malformații congenitale, ce se caracterizează printr-o scurtare și îngroșare considerabilă a extremităților. Condrodisplazia fătului sau *micromelia fetală*



(fig.299) se caracterizează prin scurtarea și îngroșarea extremităților, pielea lor formează cute mari, capul nou-născutului e mărit, nasul în șa, gura întredeschisă, limba groasă, gâtul scurt, corpurile vertebrelor de asemenea sunt îngroșate, cutia toracică hipoplaziată: anomalia e însoțită de hipoplazia plămânilor. Altă formă de

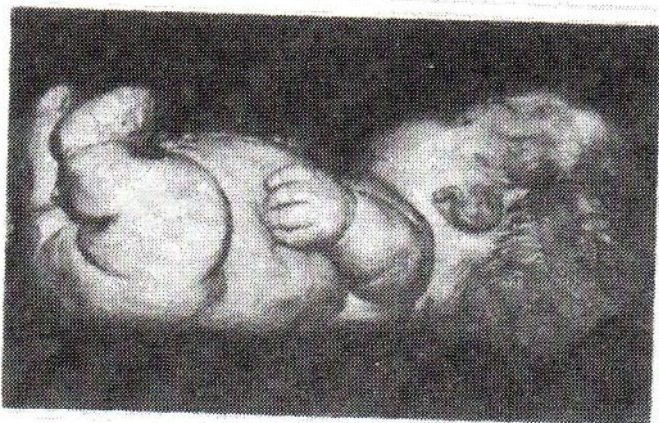


Fig.299. Condrodisplazie (după A.V. Ținzerling).

condrodysplazie – *acondroplazia* – se caracterizează numai prin scurtarea și îngroșarea extremităților și dereglarea dezvoltării oaselor scheletului facial. Malformația se manifestă mai târziu, când devine vizibilă întârzierea în creștere a copilului; se moștenește după tipul dominant, sunt posibile mutații genice spontane. Anomalia constă în dereglarea dezvoltării oaselor de geneză cartilaginoasă, în timp ce oasele de geneză conjunctivă se dezvoltă normal.

La examen microscopic se pune în evidență dereglarea osteogenezei econdrale în persistența concomitentă a celei periostale, ceea ce tulbură creșterea în lungime a oaselor tubulare. Prognosticul pentru viață e favorabil, arierație mentală nu se observă.

Osteogeneza imperfectă (fetopatie precoce) se manifestă printr-o fragilitate congenitală a oaselor, se moștenește după tipul dominant. Malformația se caracterizează prin fracturi multiple, adesea congenitale, curbări ale extremităților și coastelor. Bolta craniană e formată numai din țesut conjunctiv, se observă osteoscleroză, sclere albastre, hidrocefalie.

Boala congenitală a oaselor de marmoră (fetopatie precoce) reprezintă o osteoscleroză manifestă cu dereglarea simultană a dezvoltării țesutului hematopoietic cu caracter ereditar. Copiii mor în primele luni, rareori în primii ani de viață.

Malformațiile osteoarticulare izolate. Din ele fac parte *luxația și displazia congenitală uni- sau bilaterală a articulației coxo-femorale* (fetopatie precoce), *amputația congenitală și aplazia (amelia) extremităților*, *focomelia* – hipoplazia părților proximale ale extremităților, când labelle picioarelor și mâinile încep nemijlocit de la trunchi, *polidactilia* – mărirea numărului de degete, *sindactilia* – concreșterea degetelor ș.a.

Hipoplazia de sistem a țesutului muscular. Drept exemplu poate servi *miopatia congenitală Oppenheim* (fetopatie precoce), în care se observă hipoplazia mușchilor striati. Copiii mor în primele luni de viață de pneumonie, cauzată de hipoplazia mușchilor respiratori, cu excepția diafragmului.

Malformațiile izolate ale sistemului muscular. Cele mai importante sunt *herniile diafragmatice congenitale adevărate, pseudoherniile diafragmatice*. În pseudohernii sacul herniar lipsește, diafragma are un defect cu suprafața variabilă, prin care organele cavității abdominale, mai frecvent ansele intestinelor, pot pătrunde în cavitatea toracică. *Torticolisul congenital* se caracterizează prin scurtarea mușchiului sterno-cleido-mastoidian ca rezultat al fibrozei lui în focar, din care cauză capul copilului se înclină în partea afectată.

Malformațiile congenitale ale feței. Cele mai importante sunt: *cheilischizisul* – fisura buzei superioare, *palatoschizisul* – fisura palatului dur, *micrognatia* – hipoplazia maxilarului inferior, *hipertelorismul* – mărirea distanței interorbitale. Aceste malformații deseori se combină cu alte vicii de dezvoltare.

FETOPATIILE

Fetopatia este patologia perioadei fetale de la a 76 până la a 280 zi de sarcină, în decursul căreia se încheie în fond diferențierea tisulară a organelor și formarea placentei. O particularitate caracteristică a fetopatiilor constă în combinarea leziunilor de două tipuri – *dereglările morfogenezei tisulare cu modificări reactive* sub formă de tulburări ale circulației sanguine, distrofie, necroze, inflamație, reacții imune, procese compensatoare – adaptative, regenerare. În *fetopatiile precoce predomină dereglarea morfogenezei tisulare, în cele tardive* – procesele reactive. Se disting fetopatii infecțioase și neinfecțioase.

FETOPATIILE INFECȚIOASE

Etiologia și patogenia. Fetopatiile infecțioase pot fi cauzate de acțiunea virusurilor, bacteriilor, altor agenți patogeni. În astfel de cazuri în placentă deseori survine inflamația.

Infectarea fătului se realizează de cele mai multe ori pe cale hematogenă. Agentul patogen nimereste prin placentă și vena ombilicală în organismul fătului. La extinderea procesului inflamator de pe placentă pe membranele fetale e posibilă infectarea lichidului amniotic cu deglutiția și aspirarea ulterioară de către făt a factorului nociv. Mai rar infectarea se produce pe cale ascendentă din vagin prin canalul cervical al uterului sau pe cale descendentă prin trompele uterine, dacă la mamă există un focar de infecție în cavitatea abdominală. Drept sursă de contaminare deseori servesc infecțiile cronice ale mamei cu evoluție torpidă sau infecțiile latente, deoarece în aceste forme de evoluție a bolilor infecțioase conținutul de imunoglobuline și titrul anticorpilor imuni corespunzători e insuficient atât pentru finalizarea procesului la mamă, cât și pentru preîntâmpinarea îmbolnăvirii fătului. Astfel de corelații se observă, de exemplu, în toxoplasmoză, hepatită virală.

Anatomia patologică. În toate fetopatiile infecțioase se observă modificări de tip generalizat, iar în cele bacteriene și micotice – de tip septic, cu formarea unor focare multiple de *necroză areactivă* în organele parenchimotoase și în encefal (în varicela congenitală, *herpes simplex*, citomegalie, infectarea cu virusul *Coxsackie*), sau a infiltratelor inflamatoare productive difuze în combinație cu focare necrotice areactive (hepatita virală congenitală, citomegalia, rubeola, toxoplasmoza), sau cu formarea *granuloamelor* în multe organe (sifilisul congenital, listereloză, tuberculoza, leziunile