

Clinica de pediatrie, a I.M.F. Tg. Mureș (cond.: prof. Gh. Puskás,  
doctor în științe medicale)

## SINDROMUL MALIGN AL SUGARILOR

### I. Szentkirályi

Întilnim adesea în prima copilărie sindroame acute care evoluează în mod dramatic și pe care nu le putem explica prin leziuni organice. Caracteristicile comune ale acestor stări grave, asemănătoare șocului, sînt semnele insuficienței circulatorii acute, tulburările de conștiință, convulsile, febra, respectiv hiperpirexia, schimbarea tipului de respirație, azotemia extrarenală etc.

Manualele de specialitate descriu amănunțit forma etichetată drept clasică a acestui sindrom, — „toxicoza anhidremică” — dar amintesc doar în treacăt sindroamele toxice nespecifice oarecum asemănătoare, dezvoltate în prima copilărie prin alte patomecanisme. Toți medicii care se ocupă cu copiii cunosc aceste tablouri clinice, asemănătoare toxicozei anhidremice (intestinale), și de obicei le interpretează drept gripă toxică, sau pneumonie toxică, respectiv enterocolită toxică, dacă anatomopatologul decelează alterațiuni în plămîni, sau în intestine. Este evident că în aceste cazuri, cauza adevărată a decesului nu este micșorarea suprafeței respiratorii, datorită vreunui infiltrat, nici catarul mucoasei intestinale și nici anhidremia, deoarece foarte adesea și mai ales în cazurile hiperacute, anatomopatologul decelează leziuni minime în intestin, sau în plămîni, iar bolnavul moare înainte de a fi suferit vre-o pierdere mai însemnată de lichide în urma vărsăturilor, sau a diareei. Firește că în astfel de cazuri nu boala de bază ca atare, ci însăși sindromul a fost malign, iar leziunile anatomo-patologice decelate, semnalează de fapt, numai poarta de intrare a infecției.

În cazul că disergia catastrofală nu este consecința unor tulburări funcționale specifice, cauzate de leziuni organice, ar putea fi vorba numai de un efect nociv, acționînd în mod direct dinspre centrul vegetativ sau indirect dinspre periferie, ceea ce duce la prăbușirea reglării vegetative, înainte de a se fi dezvoltat leziunile organice adecvate. *Prin urmare sindromul malign nu este altceva, decît acel tablou clinic care oglindește prăbușirea acută a reglării vegetative, fără prezența leziunilor organice corespunzătoare.*

Forma cea mai bine cunoscută și studiată a sindromului malign, este toxicoza anhidremică care se dezvoltă pe baza bolilor însoțite de diaree. În aceste cazuri, cum este bine cunoscut, patomecanismul este pus în mișcare prin pierderi hidrosaline, cauzate de diaree și vărsături, urmate de hemoconcentrație, olighemie, încetinirea circulației sanguine, anoxemie, acidoză, dilatația capilarelor însoțită de creșterea permeabilității lor... și iarăși hemoconcentrație, semnalînd calea momentelor din acest cerc vicios. Acest proces a fost reprodus în mod foarte convingător de către *Gamble*, prin pregătirea unei fistule pancreatice la ciîni tineri. În a 10-a zi de experiență cînd animalul a pierdut 10% din greutatea lui corporală, și cînd rezerva extracelulară de apă s-a epuizat instalîndu-se anhidremia, respectiv starea de șoc circulator cu acidoză, anurie etc., a apărut tabloul toxicozei anhidremice.

În schimb la patul bolnavului putem observa, că exicoza se instalează după 1—2 zile, și chiar în lipsa exicozei pronunțate, tabloul toxic evoluează repede.

Probabil că astfel de observații au contribuit la formularea teoriei neurotoxice de către autorii francezi. Denumirea de sindrom neurotoxic a fost propusă în anul 1941 de *Ribadeau-Dumas* în locul celei de „cholera infantum”. După această teorie nu deshidratarea și consecința ei, hemoconcentrația, este cauza stării toxice, ci starea de iritație neurovegetativă primară, cauzată de toxinele microbiene. Această teorie a câștigat mai târziu un argument experimental în fenomenul descris de *Reilly*: administrând toxine, endotoxine, substanțe chimice etc. în apropierea splanchnicului, acestea provoacă grave tulburări funcționale și leziuni vasculare în tractul gastrointestinal, ba chiar și în organele mai îndepărtate, cauzând dilatații capilare reflexe, difuziunea plasmei din capilare, hemoragii etc., la animalele de experiență. Mai târziu *Marquezy* a demonstrat că leziunile, găsite cu ocazia autopsiei copiilor sucombați în perioada incipientă a unei infecții acute, corespund cu acelea găsite la animalele de experiență. Iritația vegetativă provocată de infecții, declanșează pe urmă o perturbație vastă, care va avea influență asupra diferitelor procese metabolice, ducând la prăbușirea homeostaziei. Autorii care au dezvoltat mai departe teoria, susțin că nu însăși efectul toxic, ci reacția de apărare exagerată răstoarnă echilibrul vegetativ.

În clinică găsim deopotrivă cazuri, la care în decursul unei dispepsii toxicoze se dezvoltă relativ repede, totuși treptat, precum și cazuri în care starea toxică se instalează brusc, aproape fără prodrome.

În primul caz observăm tabloul clasic al toxicozei anhidremice intestinale: se accentuează diareea și vărsăturile, curba ponderală cade vertiginos, turgorul aproape dispare, fontanela și abdomenul se infundă, pulsul se accelerează și devine abia palpabil, membrele devin reci, iar buzele cianotice, respirația ia un caracter acidotic, mișcările devin din ce în ce mai lente. Bolnavul este somnolent, apoi devine soporos și în sfârșit comatos. Perfuzia i. v. administrată la timp poate avea un efect bun.

În al doilea caz, tabloul morbid se declanșează în faza inițială a unei infecții acute enterale, sau parenterale ca și o catastrofă acută din primele ore. Neliniștea incipientă a sugarului se transformă în curind într-o hipermotilitate patologică, febra este ridicată, depășind adesea 41° C, pulsul se accelerează, senzoriul este grav alterat, apar convulsii generalizate, fontanela bombează chiar și în intervalele dintre accese, abdomenul este balonat, vărsăturile se accentuează, respirația este superficială și accelerată, pielea este la început palidă, apoi devine cianotică. Fața este mai mult edemațiată, limba este uscată, fără alte semne de toxicoză, curba ponderală stagnează, ba chiar se ridică, turgorul nu se înrăutățește, totuși bolnavul prezintă oligurie, sau chiar anurie. La radioscopia abdomenului se observă imagini hidroaerice în intestine și părți atelectatice, respectiv emfizematoase în plămâni. Numărul hematiilor este normal. Această formă a toxicozei a fost denumită foarte plastic de către *Gegesi-Kis*, forma hipermotilă eclamptiformă, dată de toxicoză anhidremică pe care o denumește. forma soporos-comatoasă. Deosebirea dintre aceste două forme este într-adevăr marcată, și se explică prin însăși deosebirea patomecanismului lor. De fapt prin teoria sindromului neurotoxic se poate explica forma hipermotilă a toxicozei, cu toate că după părerea mai multor autori, ea nu este destul de întemeiată. Variabilitatea mare a simptomelor neurovegetative, emfizemul acut, atelectazia, tulburările secretomotorii gastroduodenale, declanșarea hiperacută a tabloului clinic, pledează pentru o origine reflexogenă a tulburărilor. În același sens pledează și faptul că maladia poate fi bine influențată prin calmarea stării iritative a sistemului neurovegetativ.

După *Gegesi-Kis*, esența patomecanică a „toxicozei hipermotile” ar fi tulburarea primară a funcției cardiace, care agravează în mod fatal starea iritativă vegetativă generală cauzată de infecții, respectiv de toxinele microbiene. După *Gegesi-Kis* primum movensul este iritația toxică a sistemului de formare a stimulului: în urma tahicardiei exagerate, durata relaxării diastolice devine din ce în ce mai scurtă, sistola atrială pornește înainte ca diastola ventriculară să fie ter-

minat. De obicei la o frecvență care întrece 180 de bătăi pe minut, se instalează o suprapunere a acțiunilor atriale (aglomerare atrială). Prin creșterea tahicardiei scade umplerea ventriculelor, se intensifică stagnarea singelui în atri și în venele mari din spatele atriilor, se instalează o stază venoasă și în teritoriul coronarelor. În urma perturbării de durată a circulației coronariene, — *insuficiența coronariană acută* — scade tonicitatea miocardului, iar inima dreaptă prezintă o dilatație patologică. Autorul susține că un loc important îl ocupă în tratament asigurarea liniștirii depline, calmarea cu fenobarbital, administrarea unor doze mici de strofantină în perfuzii intravenoase.

Insuficiența coronariană acută se poate concepe ca o variantă a sindromului neurotoxic la fel ca și o altă formă a toxicozei, denumită *toxicoză de hiperventilație primară*.

În jurul anului 1920 *Bratusch și Marrain* au comunicat cazuri în care, în ciuda diareei ușoare, sau chiar în lipsa ei, pierderea de lichide a fost de 118%, față de cantitatea ingerată datorită pierderii și pe cale pulmonară. Ei au presupus că stabilitatea apei din organism este răsturnată prin acțiunea anumitor toxine, care duc la pierderea apei, fiind de părere, că acest patomecanism stă la baza tuturor formelor de toxicoză.

În 1932 *Kerpel-Fronius* descrie cazuri asemănătoare sub numele de gripă toxică cu hiperpnee și hipersalemie, scoțind în evidență o formă aparte a toxicozei deosebită de „cholera infantum”. Acest sindrom apare la copiii între 4 și 15 luni și începe cu simptome gripale. Bolnavul devine neliniștit și la un moment dat începe să respire extrem de frecvent, fără pauze, amplitudinea respiratorie rămânând însă mare în ciuda tahipneei. Hiperpirexia, convulsiile și insuficiența circulatorie agravează tabloul clinic. Cu toate că mucoasa bucală este deosebit de uscată, în alte părți ale corpului nu se decelează semne de exicoză. Turgorul este menținut, iar curba ponderală prezintă o scădere moderată. Pulsul este frecvent dar bine bătut pe cind tensiunea arterială nu scade în așa măsură ca în toxicoze anhidremică. Cantitatea de plasmă se micșorează puțin, însă azotul rezidual crește mult. Bolnavul nu varsă și nu prezintă diaree. Plămîni sînt dilatați, iar diafragma are o poziție joasă. Leziunile pulmonare minime, decelate cu ocazia autopsicilor nu explică hiperventilația. Creierul este edemațiat. Pe cînd în toxicoze anhidremică, hiperventilația este secundară, în aceste cazuri ea apare în mod primar, iar toxicoze este secundară. Dacă nu avem posibilitatea de a observa bolnavul de la început, presupunem o toxicoză anhidremică, căci mucoasa bucală este uscată, bolnavul este inconștient, hiperpneic și azotemic. Cauza hiperventilației primare este necunoscută, probabil de natură reflexogenă.

Precum vedem, acest tablou clinic se deosebește de insuficiența coronariană acută, respectiv de sindromul neurotoxic, numai prin faptul că hiperventilația este primară și reprezintă simptomul de bază, pulsul frecvent este bine palpabil, iar respirația nu este superficială.

Dintre teoriile care explică patogeneza sindromului malign „teoria neurotoxică” pretinde valabilitate în toate formele de toxicoză. Adepții acestei teorii afirmă, că exicoza în sine nu produce toxicoză. Contrar acestei afirmații, numeroase observații clinice și experiențe pe animale arată, că anhidremia care ia naștere din cauza exicozei, poate explica în mod plauzibil toate simptomele toxicozei anhidremice, iar pe de altă parte rehidratarea aplicată în timp util este deosebit de eficace. Teoria „insuficienței circulației coronariene acute” pretinde a fi valabilă pentru toate formele hipermotile, cu iritație vegetativă.

Adepții teoriei anhidremice consideră drept toxicoză adevărată, numai toxicoze dezvoltată în urma exicozei, dar relevă în același timp, că nu este nevoie de nici un efect toxic pentru explicarea patogenezei. Recunosîc însă, că în majoritatea cazurilor toxicoze anhidremică este o „complicație” a unei dispepsii cauzate de infecție.

Atît contradicțiile de nomenclatură, cit și cele de concepție ale diferiților autori, dispar îndată ce interpretăm sindromul malign al sugariilor ca rezultatul combinației mai multor patomecanisme. În mod practic sindromul malign este determinat întotdeauna de infecții, fie în mod secundar prin declanșarea unei dispepsii cu pierderi hidrominerale, fie în mod direct prin excitarea sistemului nervos vegetativ printr-un factor toxi-infecțios. Faptul că infecția are drept urmare într-un caz apariția hiperventilației primare, iar în alt caz iritarea mecanismului de formare a stimulului cardiac, sau excitarea splanchnicului, declanșarea apariției sindromului neurotoxic, depinde probabil și de poarta de intrare a infecției, precum și de receptivitatea individuală a organismului respectiv.

În practică, se pare că nu există cazuri de toxicoze anhidremice (enterale), în care dezvoltarea anhidremiei s-ar datora acțiunii factorilor toxici asupra sistemului nervos vegetativ, sau direct asupra capilarelor. Pe de altă parte, în sindromul neurotoxic, fie el de natură enterală sau parenterală, întâlnim o serie de momente anhidremizante precum hiperventilația, hiperpirexia, vărsăturile, diareea etc. Deci și în cazul sindromului neurotoxic, bolnavul suferă pierderi hidrominerale spre exterior, cu toate că olighemia mai însemnată, în mod obișnuit este precedată, de insuficiența circulatorie. În fine infecțiile enterale pot declanșa în aceeași măsură, atît toxicoza anhidremică, cit și sindromul neurotoxic.

Dependent de etiologie, de poarta de intrare a infecției, de dispoziția constituțională sau individuală, poate predomina cînd unul, cînd altul dintre patomecanisme. Tabelul clinic rezultat din amestecul diferitelor patomecanisme are însă întotdeauna un caracter predominant ce trebuie identificat de clinician, pentru a putea conduce un tratament eficace.

*Luat în sensul mai strîns al cuvîntului, sindromul malign poate fi interpretat ca o formă toxică primară sau secundară a bolilor infecțioase acute.* În acest sens nu s-ar vorbi de o toxicoză ca atare, ci de o dizenterie toxică primară sau secundară, de o enterită coli, gripă, pneumonie toxică primară sau secundară etc. Deosebirea între aceste forme toxice ale infecțiilor acute și între difteria sau scarlatina toxică constă în faptul că în timp ce patogeniza scarlatinei toxice este întotdeauna identică, adică „specifică”, patogeniza sindromului malign al sugariilor, deși cu o etiologie identică poate fi diterită și invers. Astfel interpretate, în sindromul malign insuficiența circulatorie, ileusul, sindromul renal etc. nu sînt simptome specifice cauzate de anumite toxine. La sugar sindroamele maligne pot fi declanșate direct sau indirect de infecții variate, care la alte vîrste și în absența unor leziuni organice adecvate, produc excepțional tablouri clinice cu evoluție malignă. În acest caz în sindromul malign, insuficiența circulatorie, sindromul renal, ileusul etc. nu sînt simptome specifice, cauzate de anumite toxine, deoarece în perioada de sugar diverse infecții pot declanșa în mod direct sau indirect, sindromul malign, chiar și acelea care la o vîrstă mai înaintată și în absența unor leziuni organice adecvate, produc numai în mod excepțional tablouri clinice cu un decurs malign.

Am menționat deja în mai multe rînduri, că aspectul patologic determinant al sindromului malign constă în disproporția dintre tulburările funcționale grave și leziunile organice existente. Am putea spune că „accidentul” se declanșează așa de brusc, încît va lipsi timpul suficient pentru formarea leziunii organice. Apariția, la sugar, a sindromului toxic înaintea constituirii leziunilor organice, se explică prin lipsa posibilităților de apărare, de care dispune copilul mai mare, sau adultul, posibilități reprezentate de maturitatea imunbiologică, de capacitatea de a produce o inflamație locală și de stabilitatea metabolismului hidromineral.

Este indiscutabil că în reacția totală pe care o oglindește sindromul malign, se exteriorizează apărarea primitivă a organismului în dezvoltare.

*Conduita terapeutică în sindromul malign este determinată de etiologie și patomecanism. Scopurile directe ale intervențiilor terapeutice sînt: 1. combaterea*

infecției și 2. restabilirea echilibrului vegetativ. În contra infecțiilor folosim antifobiotice. Antibioterapia dirijată se poate efectua doar în cazul cînd s-a stabilit germele și antibiograma respectivă, în general, la 2 zile după recoltarea materialului, dacă aceasta este posibilă. De aceea de cele mai multe ori vom alege antibioticul aparent cel mai potrivit, pe baza datelor anamnestice și a examenului clinic. În caz de infecție enterală, vom administra în genere cloramfenicol sau neomicină, pe cînd în cazul infecțiilor paracenterale mai mult penicilină și streptomycină.

Dacă echilibrul vegetativ se prăbușește în mod primar în urma exicozei, adică a toxicozei anhidremice, atunci vom atinge scopul scontat prin compensarea pierderilor hidrominerale cu ajutorul perfuziei intravenoase lente, pe cînd în cazul unei stări toxice neurovegetative primare, adică a sindromului neurotoxic, printr-o medicație calmantă asociată cu perfuzii.

În toate formele sindromului malign, atît în toxicoza anhidremică, cit și în sindromul neurotoxic, se decelează perturbația homeostaziei mediului intern. În decursul procesului morbid se produc schimbări multiple în tonicitatea, reacția și repartiția lichidelor extra- și intracelulare, în funcție de calea și cantitatea pierderilor. Independent de acestea întotdeauna trebuie să contăm și pe tulburările metabolismului potasic.

Compensarea pierderilor hidrominerale și asigurarea permanentă a nevoilor de lichide, se poate realiza în mod adecvat numai pe baza ionogramelor repetate, care ne orientează asupra constelației momentane a situației. Pentru realizarea acestui deziderat, este indispensabil un laborator bine utilat și personalul corespunzător. În lipsa acestor condiții optime, se utilizează soluțiile de perfuzie standard. Tactica tratamentului cu soluții de perfuzie standard, se bazează pe presupunerea că funcția renală restabilită în timp de 12—36 de ore va corecta corespunzător necesitățile momentane, inerția soluției standard. Dintre soluțiile standard un rezultat bun se obține cu soluția recomandată de *Fanconi* (1960). Este vorba de 2 soluții, din care cea principală se compune din amestecul a unei părți de ser fiziologic cu 4 părți glucoză 5%, iar cealaltă dintr-o soluție de KCl 7,5%. După *Fanconi* se poate rezolva cu aceste două soluții, practic, orice tulburare a metabolismului hidro-salin. Nu provoacă nici hipersalemie și nici intoxicație cu apă. Am aplicat această terapie standard la mai bine de 200 de cazuri cu rezultate bune. Prin soluția de KCl tindem la restabilirea lichidului intracelular după rehidratare — și pornirea diurezei.

Largactilul este medicamentul adecvat pentru calmarea stării de iritație a sistemului nervos vegetativ, chiar și în cazuri mai ușoare cînd starea de iritație nu este generală, și în care dorim să abolim doar cite un simptom cum ar fi hiperpirexia, vărsăturile etc. În cazurile grave — pentru a restabili echilibrul vegetativ — va fi nevoie de o hibernație medicamentoasă asociată eventual cu răcire. Hibernația medicamentoasă se va asocia cu o perfuzie intravenoasă. În caz de hiperventilație primară, vom asocia largactilului o cantitate dublă de dolantin. Pentru a obține un rezultat prompt în cazuri grave vom administra largactil intravenos.

Tratamentul sindromului malign este o sarcină dificilă, a cărei rezolvare favorabilă se poate obține doar în condiții spitalicești. Pe teren, medicul de circumscripție nu-și poate asuma răspunderea tratamentului, dar lui îi revine sarcina primului ajutor, dat în timp util precum și cea a internării precoce. Trebuie să fie clar, că orice întârziere periclitează viața bolnavului, deoarece procesul morbid evoluează rapid spre ireparabilitate. Nu este însă permisă trimiterea la spital, fără o pregătire adecvată.

Din momentul în care apar primele simptome alarmante ale sindromului malign, trebuie sistată orice încercare de a alimenta sugarul, în schimb dacă el poate înghiți se va administra din 15 în 15 minute cite 4—5 lingurițe de ceai sărat, pînă ce ajunge la spital. Dacă este posibil, se va administra înainte de tri-

mitere la spital, o perfuzie i. v. de cca. 80—100 ml, cu strofantină 1/10 mg și antibiotice.

În caz de sindrom neurotoxic, vom da sugarului să bea ceai zaharat fără sare și în afara celor amintite mai sus, se va administra i. v. largactil într-o doză 1 mg/kilocorp. În caz de nereușită se va injecta intramuscular. În lipsa largactilului, se vor administra i. m. 10 ctg. fenobarbital, respectiv 0,50 chloralhidrat în clismă, chiar și în cazul, cînd nu sînt prezente convulsii. Vom urmări scăderea febrei prin administrare de amidazofen și prin spălarea corpului cu apă stătută. În drum spre spital, bolnavul trebuie însoțit în afară de mamă, fie de medic, fie de sora de ocrotire instruită în acest sens.

În anotimpul cald se recomandă ca sugarul să fie transportat ușor îmbrăcat și neacoperit, iar iarna se va ținde să fie îmbrăcat și acoperit cu cele necesare, doar pentru a se apăra contra frigului. Bolnavul încredințat numai mamei sosește deseori la spital chiar și vara îmbrăcat în mod abuziv, hiperpiretic și extrem de transpirat.

Pe foaia de internare trebuie notate în mod amănunțit medicamentele administrate (calitatea, cantitatea lor și timpul administrării), toate datele anamnestic și în special — amănunțit — acele simptome, care au precedat izbucnirea sindromului malign. Aceasta cu atît mai mult, cu cît mama speriată nu va putea relata date folosibile. Secția de spital necesită imperios nu atît diagnosticul de internare, cît mai mult simptomele observate și descrise în mod cronologic, căci din acestea se va reconstitui starea prezentă și se va corecta eventualul diagnostic greșit înainte de internare. Iarna, cel mai frecvent diagnostic greșit este bronhopneumonia, care fiind tratată numai ca atare și fără succes, face să se piardă un timp prețios. O greșeală frecventă o formează faptul că se trimit sugari în plină convulsie, sau calmați cu fenobarbital sub formă de supozitoare, și adesea la asemenea bolnavi se administrează pentazol, cofeină și adrenalină pentru insuficiența circulatorie.

Sindromul malign este frecvent, atît forma șoporos-comatoasă cît și cea hipermotil-eclamptiformă. Putem afirma că majoritatea sugarilor decedați sînt într-adevăr victimele sindromului malign cu toate că dg. la acești bolnavi era de pneumonia, sau enterocolite. Combaterea sindromului malign depinde de recunoașterea în timp util a simptomelor alarmante. Desigur, nu rareori procesul morbid se declanșează și evoluează așa de hiperacut, încît salvarea acestor cazuri este imposibilă. Aceasta se referă mai mult la sindromul neurotoxic, căci în mod practic prin toxicoza anhidremică nu ar fi permis să pierdem nici un sugar.

*Sosit la redacție: 18 ianuarie 1964.*