

# IMPORTANȚA EVALUĂRII EPIDEMIOLOGICE A FACTORILOR DE RISC ÎN MALFORMAȚIILE CONGENITALE DE CORD

CARMEN MURARIU<sup>1</sup>, MARIUS RUS<sup>2</sup>, MIRCEA IOACHIM POPESCU<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Doctorand Universitatea din Oradea, <sup>2,3</sup>Universitatea din Oradea

**Cuvinte cheie:** malformații congenitale de cord, factori de risc, evaluare epidemiologică

**Rezumat:** Malformațiile congenitale de cord (MCC) reprezintă o importantă cauză de mortalitate infantilă, motiv pentru care studiile epidemiologice pot contribui la monitorizarea stării de sănătate a nou-născutului, o prioritate în cardiologia pediatrică, dar și pentru sănătatea publică. Evaluarea epidemiologică a factorilor de risc și a influenței acestora în apariția MCC trebuie făcută înainte de nașterea copilului, prin introducerea de programe de prevenție antenatală și în special în primul trimestru de sarcină, și de programe de supraveghere. Studiile epidemiologice asupra influențelor factorilor de risc au o importanță crescută datorită creșterii duratei de viață a copiilor cu MCC, iar impactul acestor boli asupra calității vieții lor și a familiilor acestora este semnificativ.

**Keywords:** congenital heart defects, risk factors - epidemiological evaluation

**Abstract:** Congenital heart defects (CHD) are an important cause of infant mortality, which is why epidemiological studies can help monitoring the health of newborn babies, which is both a paediatric cardiology and a public health priority. Epidemiological evaluation of risk factors and of their influence on the development of CHD must be conducted before birth by means of prenatal prevention programmes, especially in the first trimester of pregnancy, and also by means of screening programmes. Epidemiological studies concerning the effects of risk factors are very important because the life expectancy of children suffering from CHD has increased and also because of the huge impact that this disease has on the lives of the children and of their families.

Bolile congenitale de cord sunt anomalii structurale și funcționale ale inimii și vaselor mari, prezente la naștere.(1) Malformațiile congenitale de cord sunt unele dintre cele mai comune anomalii congenitale, reprezentând o cauză crescută de morbiditate și mortalitate, în special în primul an de viață.(2) De aici derivă problemele serioase de abordare terapeutică datorită fragilității terenului subiacent. Pacienții care supraviețuiesc copilăriei au o rată mare de comorbidități, atât cardiace cât și extracardiace. Aceste probleme prezintă o importanță crescută, deoarece, numărul adulților cu MCC, depășește numărul copiilor cu boala congenitală de cord, conform ultimelor studii.(3)

În România, incidența reală nu este apreciată corespunzător, datorită subraportării acestor afecțiuni. Conform statisticilor efectuate de OMS, referitoare la decesul copiilor cu vârsta mai mică de 1 an, s-a evidențiat o mortalitate neonatală de cel puțin două ori mai mare în țara noastră față de țările dezvoltate, respectiv de patru ori mai mare la sugari, iar mortalitatea copilului mic este de două ori mai mare față de aceleași țări dezvoltate. Aceleași statistici au arătat că speranța de viață este cu 8 ani mai mică decât în țările dezvoltate.(1) În acest sens OMS, încă din 2010, a adoptat o rezoluție pentru promovarea prevenției primare și sănătății copiilor cu malformații congenitale. De asemenea, recomandă dezvoltarea sistemului de înregistrare și supraveghere, întărirea studiilor privind etiologia, diagnosticul, prevenția și promovarea cooperării internaționale.(4) Perioada de sugar este cea mai importantă, având în vedere că pot fi diagnosticate aproximativ 70% dintre cazurile de MCC, până la vârsta de o lună și 90%

dintre cazuri până la vârsta de un an.(5) Conform statisticilor se semnalează că, 1 din 10 copii mor în cursul primului an de viață (5) pentru că nu au stabilit diagnosticul, aceste malformații reprezentând o problemă prioritară pentru sănătatea publică. De aceea, studiile epidemiologice pot contribui eficient la evaluarea incidenței reale și stabilirea factorilor de risc incriminați. Pentru stabilirea factorilor implicați poate fi util screening-ul în perioada de preconcepție și consilierea pentru identificarea persoanelor aflate la risc (istoricul familiei, consangvinitatea), screening-ul în perioada antenatală pentru identificarea vârstei înaintate a mamei, screening-ul hematologic și ecografic pentru detecția sindroamelor genetice și screening-ul nou-născuților pentru depistarea defectelor congenitale de cord izolate sau asociate (multiple) (6), detecția cât mai precoce facilitând instituirea rapidă a tratamentului și prevenirea altor complicații.(4,7)

În multe studii, aproximativ 75-80% din BCC au fost izolate, fără o malformație extracardiacă. Cel mai des au fost asociate malformații ale sistemului nervos central, urinar, tubului digestiv și sistemului osos.(6)

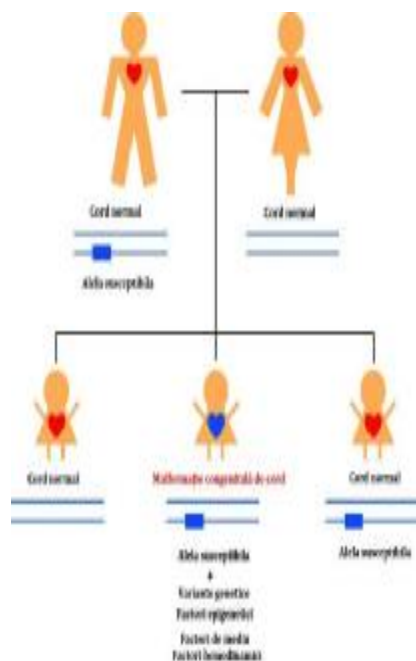
Etiologia malformațiilor congenitale de cord este determinată de interacțiunea dintre factorii genetici și factorii de mediu. Multe studii au încercat să demonstreze legătura dintre bolile congenitale de cord și expunerile materne, numită etiologia multifactorială.(8) O mică proporție din totalul malformațiilor congenitale de cord este atribuită factorilor genetici, asocierea/interacțiunea dintre factorii genetici și factorii de mediu (9), fiind dovedită în cele mai multe cazuri.(10) Prezența

<sup>1</sup>Autor corespondent: Carmen Murariu, Șos. Olteniței, Nr. 38, Bl. 5E, Sc. 1, Ap. 32, Sector 4, București, România, E-mail: drmurariuepi@yahoo.com, Tel: +40740 676328

Articol intrat în redacție în 03.04.2013 și acceptat spre publicare în 20.06.2013  
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Septembrie 2013;2(3):21-23

polimorfismelor genetice poate afecta direct dezvoltarea normală.(11)

**Figura nr. 1. Originea multifactorială a MCC. (Adapt. după Shieh JT și Strivastava D. Circulation 2009)**



Factorii genetici – defectele genetice sunt asociate cu anomalile de dezvoltare cardiacă. Consangvinitatea este incriminată în prevalența anomaliilor congenitale de cord, riscul fiind crescut față de populația generală. Acest risc crescut la părinți înrudiți indică contribuția influențelor genetice în apariția MCC.(12) Creșterea supraviețuirii pacienților cu MCC, corectată sau nu chirurgical, a pus problema reapariției acesteia la descendenți. Dacă unul sau ambii părinți au MCC, riscul este de cel puțin trei ori mai mare de reapariție a unei afectări la nivel cardiac (7,13) Cea mai puțin întâlnită cauză de MCC este sindromul unei singure gene mutante, care se întâlnește în mai puțin de 1% din MCC.(14) Următoarea cauză comună pentru MCC sunt defectele cromozomiale, întâlnită în mai puțin de 5% din MCC, exemplul concludent fiind sindromul Down (trisomia 21). Celelalte trisomii (trisomia 18 - sindromul Edwards, trisomia 13 - sindromul Patou), dar și sindromul Turner sunt asociate cu MCC, alături de defectele extracardiace. Screening-ul de rutină pentru trisomia 21, poate reduce prevalența MCC.(7) Cea de-a treia cauză, în aproape 90% dintre cazuri (15), este originea multifactorială și rezultă din interacțiunea dintre factoriilor genetici cu cei de mediu.

Factorii de mediu - Cele mai multe studii au arătat că MCC sunt rezultatul interacțiunii dintre factorii de mediu și defectele genetice. Mulți factori pot interveni asupra dezvoltării fătului. Cunoașterea acestor factori poate permite preîntâmpinarea MCC. Studiile de prevalență și studiile referitoare la factorii de mediu, revizuite de către Asociația Americană de Cardiologie, au evidențiat legătura dintre îmbolnăvirile mamei, expunerile materne și MCC.(7) Diabetul zaharat pregestațional crește riscul fătului de a dezvolta MCC, dar produce și malformații extracardiace. Diabetul gestațional este sugerat ca un factor de risc, dar în prezent nu se cunoaște exact proporția în care acesta este implicat.(6,7) Obezitatea este o problemă de sănătate publică, dar asocierea unui IMC > 29 cu un diabet zaharat nedagnosticat sau alți factori, a fost

identificată, în câteva studii, ca un factor de risc relativ. Rubeola a fost descrisă încă din 1941, ca fiind teratogenică, determinând MCC severe. Dintre copiii cu sindrom rubeolic congenital 45% pot dezvolta MCC.(16) Bolile febrile și gripa, în special în primul trimestru de sarcină au fost asociate cu creșterea riscului pentru MCC. Fenilcetonuria, respectiv nivelul sanguin crescut al fenilalaninei, determină pe lângă afectarea cerebrală și malformații la nivel cardiac. Conform studiilor, aproximativ 12% dintre copiii care provin din mame al căror nivel al fenilalaninei nu este controlat, au un risc crescut de a dezvolta MCC.(17) Convulsiile și medicamentele anticonvulsivante sunt asociate cu creșterea riscului de MCC, în special fenitoina, hidantoina, carbamazepina, fenobarbital sau acidul valproic.(18) La un număr mic de MCC a fost găsită o asociere cu bolile tiroidiene ale mamei, toxicozele sau hidramnios.(8) Talidomida, în prezent strict interzisă femeilor gravide sau femeilor aflate la vârsta procreării, a fost dovedită a fi teratogenică, determinând defecte de cord complexe și severe. Vitamina A și precursorii săi în doze crescute au fost asociați în unele studii cu o creștere a riscului, în special transpoziția vaselor mari.(19,20) Expunerile materne la alte medicamente (antibiotice, contraceptive orale sau dispozitive intrauterine, corticosteroizi, AINS, terapia cu litiu) au fost asociate cu o creștere mică/moderată a riscului de MCC. Folosirea prenatală a inhibitorilor de angiotensină a fost dovedită a avea un risc crescut în dezvoltarea MCC.(7) Stilul de viață al mamei, prin creșterea consumului de cafeină, creșterea numărului de țigări sau consumul de alcool influențează dezvoltarea fetală. Consumul excesiv de alcool, dovedit fiind efectul său teratogenic, reprezintă o problemă de sănătate publică în special la gravidă. Este cunoscut faptul că, fumatul determină o greutate mică la naștere, naștere înainte de termen sau moarte perinatală. Expunerile ocupaționale ale mamei cu 1 an înainte de concepție sau în primele 8 săptămâni de sarcină, sau ale tatălui la solvenți organici, lacuri, vopsele din industria textilă, metalică sau tipografii, expunerea la ierbicide sau pesticide pentru agricultori au fost implicate în etiologia MCC.(12) Expunerea maternă la poluarea aerului înconjurător (CO, NO) a fost asociată cu MCC.(21) Vârsta tatălui (peste 40 ani) a fost asociată cu apariția defect de sept ventricular, defect de sept atrial și stenoză pulmonară.(22)

Prevenția reprezintă o problemă de sănătate publică, deoarece mulți factori de mediu sunt asociați în mod variabil cu bolile congenitale de cord. A fost dezvoltat conceptul de sănătate preconcepțională, care se referă la trimestrul de dinaintea sarcinii și include identificarea și tratamentul bolilor cronice, evitarea expunerilor la bolile acute, educarea și promovarea unei alimentații sănătoase, prin evitarea dietelor, în special cele sărace în foliați, evitarea alcoolului, a medicației sau a expunerilor la substanțe nocive. Riscul MCC datorită diabetului zaharat, poate fi considerabil scăzut printr-un control strict al glicemiei înaintea concepției.(6,11) Riscul datorită fenilcetonuriei materne poate fi scăzut, dacă boala este identificată și tratată înainte de perioada de concepție.(6) Consilierea preconcepțională a femeilor cu epilepsie trebuie efectuată, pentru a putea evalua corespunzător beneficiul terapiei anticonvulsivante. Recomandările OMS privind vaccinarea și-au dovedit eficiența, atât în campaniile de imunizare sezonieră privind gripa (6), dar în special în imunizările din schemele naționale privind vaccinarea pentru rubeola. Cu toate acestea rubeola și sindromul rubeolic congenital, rămân probleme de sănătate publică până la eradicarea acestei boli.(4,6) Administrarea suplimentelor de vitamine determină scăderea riscului în mod evident pentru anumite MCC, dacă sunt utilizate înainte de concepere sau imediat în prima lună de sarcină. Administrarea de vitamine și acid folic poate reduce riscul de MCC cu până la 52%.(6,23)

### Concluzii:

Studiile epidemiologice pot contribui într-un mod semnificativ la identificarea și evaluarea factorilor de risc implicați în MCC.

Cunoașterea și stabilirea factorilor de risc ce pot interveni în perioada de dezvoltare a sistemului cardiovascular, în special între a 14-a și a 60-a zi de gestație, considerată cea mai vulnerabilă perioadă, are o importanță deosebită, deoarece MCC reprezintă încă o problemă stringentă pentru lumea medicală. Acest fenomen se datorează dificultăților cu care se confruntă pediatrii, cât și managementului pacientului în perioada neonatală, respectiv perioada de sugar, pentru a evita și alți factori extrinseci (complicații), știut fiind că șansele de supraviețuire sunt reprezentate de stabilirea cât mai rapidă și exactă a diagnosticului, respectiv aplicarea tratamentului ce se impune în timp util. De asemenea, identificarea anamnezică a factorilor care au intervenit în dezvoltarea embrionară poate duce la diagnosticarea activă, antenatală, procedurile chirurgicale reconstructive fiind inițiate în cel mai scurt timp posibil, având ca rezultat imediat și pe termen lung scăderea mortalității infantile, scăderea impactului psihosocial și creșterea calității vieții copiilor, respectiv a familiilor acestora.

Incidența MCC este în creștere, de aici și importanța cunoașterii factorilor de risc ce au impact negativ, comparativ cu țările dezvoltate unde există o supraveghere activă, rețele de cardiologie pediatrică la nivel național și accesibilitate la tratament.

### REFERINȚE

1. Socoteanu I. Tratat de cardiopatii congenitale, Ed. Academiei Române; 2010.
2. Duff DF. Prevalence of Congenital Heart Disease in Ireland, Supplement 1 to European Journal of Epidemiology. 1995;11:3.
3. Gelb DB and author affiliations. The Congenital Heart Disease Genetic Network Study, Circulation Research. 2013;112:698-706.
4. www.who.int.
5. Dimitriu AG, Dimitriu L. Aspecte practice ale diagnosticului malformațiilor cardiace congenitale la copilul 0-1 an. Urgențe în pediatrie, boli cronice în pediatrie – volum de prezentări, postere și rezumate, București, Editura Medicală Almatea; 2011.
6. Moss and Adams` Heart Disease in Infants, Children and Adolescents – seventh Edition by Hugh D. Allen, David J. Driscoll, Robert E. Shaddy, Timothy F. Feltes.
7. Anderson HR, Baker JE, et colab. Paediatric Cardiology, third edition, cap. 8 Prevalence of Congenital Cardiac Disease.
8. Pradat P. A Case – Control Study of Major Congenital Heart Defects in Sweden – 1981-1986, European Journal of Epidemiology. 1992;8:6:789-796.
9. Shieh Joseph TC, Deepak S. Heart Malformation, Circulation; 2009. p. 269-271.
10. Stoll C, Alembik Y, Roth MP, et al. Risk Factors in Congenital Heart Disease, 1989. European Journal of Epidemiology. 1989;5(3):382.
11. Artman M, Mahony L, David FT. Neonatal Cardiology; 2010.
12. Bassili A, Morkhatar SA, et al. Risk factors for congenital heart disease in Alexandria, Egypt, European Journal of Epidemiology. 2000;16:805-814.
13. Nora JJ, Nora AH. Recurrence risk in children having one parent with a CHD, Circulation. 1976;53:701-702.
14. Nora JJ. Multifactorial Inheritance Hypothesis for the Etiology of CHD The Genetic-Environmental Interaction, Circulation. 1968;38:604-617.
15. Nora JJ, Nora AH. The evolution of specific genetic and environmental counseling in CHD, Circulation 1978;57:205-212.
16. Robertson SE, Featherstone DA, et al. Rubella and congenital rubella syndrome, Panam Salud Publica. 2003;14:306-315.
17. Levy LH. Congenital heart disease in maternal PKU, Molecular Genetics and Metabolism. 2012;107:648-649.
18. Holmes BL, Harvey AE, et al. The Teratogenicity of Anticonvulsivant Drugs, The New Journal of Medicine. 2001;344:1132-1138.
19. Botto LD, Loffredo C, et al. Vitamin A and cardiac outflow tract defects, Epidemiology. 2001;12:491-496.
20. RothmanKJ, Moore LL, et al. Teratogenicity of high vitamin A intake, The New England Journal of Medicine. 1995;333:1369-1373.
21. Dadvand P, Rankin J, et al. Association Between Maternal Exposure to Ambient Air Pollution and Congenital Heart Disease, American Journal Epidemiology. 2010;173:171-181.
22. Olshan AF, Schnitzer PG, et al. Paternal age and the risk of CHD. Teratology. 1994;50:80-84.
23. Botto LD, Mulinare J. Occurance of Congenital Cardiac Disease in Relation to Maternal Multivitamin Use - American Journal Epidemiology. 2000;151:878-882.