



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ,
FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE
„GEORGE EMIL PALADE”
DIN TÂRGU MUREȘ

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE
„GEORGE EMIL PALADE” DIN TÂRGU MUREȘ**

ȘCOALA DE STUDII DOCTORALE MEDICALE ȘI FARMACEUTICE

REZUMAT TEZA DE DOCTORAT

Diagnosticul precoce al întârzierii în dezvoltarea psihomotorie la pacienții cu malformații cardiace congenitale post intervenție chirurgicală cardiovasculară

Doctorand: **Dr. Pop (Chiperi) Lăcrămioara-Eliza**

Conducător de doctorat **Conf. Univ. Dr. Muntean Iolanda**

TÂRGU MUREȘ 2024

Context: Malformațiile cardiace congenitale (MCC) sunt cele mai frecvente malformații congenitale din patologia pediatrică, iar afectarea dezvoltării psihomotorii este cea mai des întâlnită comorbiditate la pacienții cu MCC. Retardul psihomotor a fost decelat atât la pacienții cu MCC cianogene (oxigenare cerebrală redusă) cât și la cei cu MCC necianogene (oxigenare cerebrală corespunzătoare). Pacienții cu probleme de dezvoltare psihomotorie ar trebui identificați și tratați cât mai devreme posibil, deoarece tratamentul precoce este mult mai eficient și mai puțin costisitor comparativ cu intervenția tardivă.

Scopul cercetării a fost stabilirea diagnosticului precoce al întârzierii în dezvoltarea psihomotorie la pacienții cu MCC, decelarea factorilor care o influențează și impactul asupra calității vieții.

Metodologie: Au fost efectuate studii prospective pe un lot de 79 pacienți. Criteriile de includere au fost: pacienți pediatrici cu MCC care urmau a fi supuși unei intervenții chirurgicale cardiovasculare, cu diverse tipuri de MCC și vârstă cuprinsă între 0-6 ani. Criteriile de excludere au fost patologii care afectează dezvoltarea psihomotorie: prematuritatea, sindroamele genetice, alte malformații congenitale, necesitatea ECMO postoperator, necesitatea mai multor intervenții chirurgicale cardiovasculare. Pacienții au fost divizați în două grupuri pe baza sturației periferice în oxigen a sângelui: $<95\%$ - grupul cianotic și $\geq 95\%$ - grupul non-cianotic. Evaluarea dezvoltării psihomotorii a fost realizată prin Testul de Screening al Dezvoltării Denver II (DDSTII) în 4 domenii (personal-social, motricitate fină, limbaj, motricitate grosieră). Probe de sânge au fost colectate preoperator și postoperator pentru dozarea neuromarkerilor. În timpul intervenției chirurgicale, saturația de oxigen în țesutul cerebral regional a fost monitorizată folosind spectroscopie în infraroșu apropiat (NIRS).

Studiul 1 Neuromarkeri care pot prezice afectarea dezvoltării psihomotorii la copiii cu MCC după chirurgia cardiacă - o revizuire sistematică a literaturii: Scopul acestei recenzii sistematice a literaturii a fost evaluarea datelor privind neuromarkerii folosiți pentru a evalua impactul intervențiilor chirurgicale cardiovasculare asupra dezvoltării psihomotorii la copiii cu MCC. O căutare sistematică a fost efectuată în bazele de date PubMed și Google Scholar. Dintre cele 713 publicații examinate, 10 studii (471 pacienți) au îndeplinit criteriile de includere. Au fost evaluate date legate de pacienți (vârstă, MCC), investigațiile neuroimagistice, evaluarea dezvoltării psihomotorii și perioada de urmărire. Rezultatele au fost raportate conform ghidurilor PRISMA. Concluziile includ următoarele idei: enolaza neuron-specifică (ENS) și factorul neurotrofic derivat din creier (FNDC) nu sunt neuromarkeri de încredere, pentru proteina S100B (pS100) au fost raportate rezultate contradictorii, pentru activina A există prea puține dovezi, iar proteina fibrilară acidă glială (PFAG) ar putea reprezenta un neuromarker de încredere pentru leziunile cerebrale acute după intervenția chirurgicală.

Studiul 2 Epidemiologia întârzierii dezvoltării psihomotorii la pacienții pediatrici cu MCC

Introducere: Scopul acestui studiu a fost să evalueze performanțele psihomotorii ale pacienților cu MCC înainte de instituirea tratamentului chirurgical. **Metode:** Au fost incluși 77 copii cu MCC și fără deficit neurologic decelabil la examenul clinic. Ulterior au fost evaluați prin DDSTII. **Rezultate:** Dezvoltarea psihomotorie a fost întârziată ($p=0.03$) la 97% în grupul cianotic și la 54% în grupul non-cianotic. Domeniile cele mai afectate au fost motricitatea grosieră și personal-social. Scorurile generale de dezvoltare și funcționalitate au fost mai mici în grupul cianotic. Factorii care s-au corelat cu dezvoltarea psihomotorie au fost diagnosticul prenatal ($p=0.012$) și alăptarea ($p=0.008$). **Concluzii:** Întârzierea dezvoltării psihomotorii a fost detectată la un procent ridicat de copii cu MCC neoperate, cu scoruri de dezvoltare mai mici la cei cianotici, corelându-se cu diagnosticul prenatal și alăptarea.

Studiul 3 Neuromarkeri care ar putea prezice afectarea dezvoltării psihomotorii la copiii cu MCC înaintea intervenției chirurgicale - factorul neurotrofic derivat din creier ca neuromarker promițător

Introducere: Scopul studiului a fost să evalueze valoarea predictivă a neuromarkerilor pentru afectarea psihomotorie la pacienții pediatrici cu MCC, înainte de tratamentul chirurgical. **Metode:** A fost realizat un studiu prospectiv care a inclus copii cu MCC evaluați prin DDSTII. Au fost colectate probe de sânge pentru analiza neuromarkerilor: ENS, pS100, FNDC și PFAG. **Rezultate:** Au fost incluși 77 de copii cu MCC care nu prezentau deficiențe de dezvoltare detectabile clinic. După evaluarea DDSTII, s-a observat că pacienții cu MCC au prezentat întârzieri de dezvoltare mai frecvente comparativ cu copiii sănătoși, cu corelație între tipul de MCC și afectarea psihomotorie ($p<0.0001$, $RR=2.604$, $CI=2.07-3.26$). Valorile neuromarkerilor ENS și FNDC au fost mai mari în grupul cianotic, respectiv, pS100 și PFAG au avut valori ușor mai mari în grupul non-cianotic. FNDC s-a corelat pozitiv cu dezvoltarea psihomotorie ($r=0.35$, $p=0.023$) cu o AUC de 0.72 în analiza ROC cu un cut-off de 5895 pg/ml. **Concluzie:** S-a găsit o corelație pozitivă moderată între dezvoltarea psihomotorie și nivelurile de BDNF. BDNF a arătat o abilitate moderată de discriminare în prezicerea rezultatelor dezvoltării psihomotorii.

Studiul 4 Rolul diagnostic și prognostic al markerilor serici de disfuncție cerebrală la copiii cu MCC supuși intervenției chirurgicale cardiovasculare

Introducere: Obiectivele acestui studiu au fost să evalueze rolul neuromarkerilor precum PFAG, FNDC, pS100 și ENS în diagnosticul leziunilor cerebrale acute și, ca markeri prognostici pentru afectarea dezvoltării psihomotorii pe termen scurt post intervenție chirurgicală. **Metode:** Au fost incluși pacienți pediatrici cu MCC supuși intervenției chirurgicale cardiace electivă, evaluați prin DDSTII preoperator și la 4-6 luni postoperator. Probe de sânge au fost colectate preoperator și postoperator. **Rezultate:** Au fost incluși 42 de pacienți în studiu. În grupul cianotic, un model diagnostic bun a fost observat între valorile NIRS și PFAG ($AUC = 0,7$) și un model predictiv bun a fost observat pentru PFAG și scorurile de dezvoltare ($AUC = 0,667$). S-a găsit o corelație între ENS și scorurile coeficientului de dezvoltare ($r=0,09$; $p=0,046$). **Concluzii:** Dintre neuromarkerii studiați, PFAG s-a dovedit a fi un

bun marker diagnostic și prognostic la pacienții cu MCC cianotice, ENS având doar valoare prognostică.

Studiul 5 Rolul diagnostic și prognostic al proteinei fibrilare acide gliale în dinamica dezvoltării psihomotorii la pacienții cu MCC care necesită intervenții chirurgicale cardiovasculare

Introducere: Scopul acestui studiu a fost să evalueze PFAG ca marker al întârzierii în dezvoltarea psihomotorie pe termen scurt la pacienții pediatrici cu MCC după intervenția chirurgicală cardiovasculară. **Metode:** Pacienții incluși au fost evaluați folosind DDSTII înainte și apoi la 4-6 luni după intervenția chirurgicală. Probele de sânge au fost colectate preoperator și postoperator. **Rezultate:** Patruzeci de copii au fost incluși. Diferențe semnificative între grupurile cianotic versus non-cianotic au fost găsite între scorurile din domeniul limbajului preoperator ($p=0.03$) și în domeniul motricității fine postoperator ($p=0.03$). În perioada postoperatorie, PFAG a avut valori semnificativ mai mari ($p=0.0248$) în grupul cianotic care s-au corelat cu afectarea dezvoltării psihomotorii ($p=0.01$). Asocierea între PFAG și NIRS a fost analizată și s-au găsit diferențe semnificative în ambele grupuri, cu un model predictiv bun în grupul cu non-cianotice ($AUC=0.7$). **Concluzii:** PFAG ar putea fi un neuromarker de încredere în identificarea leziunilor cerebrale acute precoce documentate prin monitorizarea NIRS în perioada perioperatorie și ar putea, de asemenea, identifica afectarea dezvoltării psihomotorii pe termen scurt postoperator.

Studiul 6 Proteina tau și proteina bazică a mielinei la pacienții pediatrici cu MCC supuși unei intervenții chirurgicale cardiace: evaluare preliminară ca noi neuromarkeri ai leziunii cerebrale

Introducere: Scopul acestui studiu a fost de a evalua doi neuromarkeri noi, proteina bazică a mielinei (MBP) și proteina Tau (pTau) ca markeri diagnostici sau prognostici pentru leziunile cerebrale în perioada perioperatorie la pacienții cu MCC. **Metode:** Patruzeci de pacienți au fost incluși și evaluați prin DDSTII. Probe de sânge au fost colectate preoperator, și postoperator. **Rezultate:** Valorile neuromarkerilor au crescut postoperator, cu o semnificație statistică atinsă doar în grupul non-cianotic ($p < 0.0001$). S-a observat o corelație pozitivă semnificativă între MBP preoperator și nivelul albuminei, hemoglobinei, înălțimea și greutatea pacienților. În asocierea cu saturațiile cerebrale, un model predictiv acceptabil a fost observat cu pTau în grupul cianotic ($AUC = 0.7$). **Concluzie:** Concentrațiile postoperatorii crescute de pTau și MBP au fost observate în ambele grupuri. Valorile crescute ale pTau au fost asociate cu hipoxemia perioperatorie.

Studiul 7 Evaluarea impactului îngrijirii unui copil cu MCC asupra calității vieții mamei

Introducere: Calitatea vieții mamei este un surrogat pentru calitatea vieții copilului atunci când acesta este prea mic pentru a fi el însuși evaluat. Scopul acestui studiu a fost de a evalua impactul pe care îngrijirea unui copil cu MCC îl are asupra calității vieții materne și de a decela dacă există vreo îmbunătățire după corectarea chirurgicală a defectului cardiac a copilului ei. **Metode:** S-a efectuat un studiu prospectiv care a inclus mame ale copiilor cu MCC internați în vederea corecției chirurgicale a MCC. Pentru a cuantifica obiectiv calitatea vieții mamelor, acestea au fost evaluate prin intermediul chestionarului Impact of a Child with Congenital Anomaly on Parents (ICCAP) care evaluează 6 domenii. Chestionarul a fost aplicat mamelor înainte și la două momente ulterioare (4-6 luni și 10-14 luni) corecției chirurgicale a MCC a copilului lor. **Rezultate:** Au fost evaluate 79 de mame. S-au obținut corelații slabe între domeniile chestionarului ICCAP și diverșii factori evaluați. S-a calculat un scor general pentru fiecare domeniu al chestionarului ICCAP la fiecare evaluare și scorurile au fost comparate între ele. Domeniul contactul cu îngrijitorii a avut un scor mai mare la a treia evaluare ($p=0.02$). Domeniul starea de spirit a avut un scor mai mic la cea de a treia evaluare ($p<0.0001$). Domeniul frici și anxietate a avut un scor mai mic la cea de a treia evaluare ($p<0.0001$). **Concluzii:** Chestionarul ICCAP identifică domeniile în care mamele sunt expuse riscului și au nevoie de intervenție pentru a obține o calitate mai bună a vieții pentru ele și pentru copiii lor. Studiul a demonstrat o îmbunătățire a calității vieții mamei după corectarea chirurgicală a MCC a copilului lor.

Originalitatea tezei: Afectarea psihomotorie este o importantă preocupare în dezvoltarea pacienților cu MCC. În România nu există până în prezent date raportate cu privire la epidemiologia afectării psihomotorii la pacienții pediatrici cu MCC. Nu există nici recomandări de screening psihomotor pre- sau postoperator, deși numărul pacienților cu retard în dezvoltarea psihomotorie este covârșitor, după cum a reieșit din acest studiu. În cadrul acestui studiu au fost evaluați pacienți din cazuistica Clinicii de Cardiologie de III Copii a Institutului de Urgență pentru Boli Cardiovasculare și Transplant din Târgu Mureș. Datorită înaltei specializări a acestui centru în diagnosticarea și tratarea pacienților cu MCC precum și a adresabilității pe care o are de la nivelul tuturor regiunilor țării, se poate afirma că datele epidemiologice ale pacienților incluși oglindesc caracteristicile pacienților de la nivelul întregii României. O serie de neuromarkeri (PFAG, FNDC, pS100 și ENS) au fost studiați cu scopul de a decela un marker potrivit pentru diagnosticul și/sau prognosticul afectării cerebrale la pacienții cu MCC. Preoperator, s-a demonstrat că FNDC prezintă o capacitate discriminativă moderată de a prezice rezultatele dezvoltării psihomotorii. Postoperator, PFAG s-a dovedit a fi un neuromarker relevant pentru diagnosticul leziunilor cerebrale postoperatorii și predicția dezvoltării psihomotorii la pacienții cu MCC cianotice. Lucrarea prezintă a evaluat și doi neuromarkeri noi, neutilizați anterior în studii populaționale pediatrice, MBP și pTau. S-a demonstrat că valorile crescute ale pTau au fost asociate cu hipoxemie cerebrală perioperatorie. Calitatea vieții mamei este un surrogat care poate aproxima calitatea vieții copilului atunci când acesta este prea mic pentru a putea fi el însuși evaluat, deoarece mama are un rol crucial în dezvoltarea copilului. Asigurarea unei bune calități a vieții pentru o mamă este esențială pentru dezvoltarea sănătoasă și fericită a copilului. Chestionarul ICCAP identifică domeniile în care mamele sunt expuse riscului și au nevoie de intervenție pentru îmbunătățirea calității vieții pentru ele și copiii lor. Studiul a demonstrat o ameliorare a calității vieții mamelor după corectarea chirurgicală a MCC a copilului lor.