

# Νεογνικές Λοιμώξεις

*Ankita P. Desai, Ethan G. Leonard*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το έμβρυο και το νεογέννητο είναι ευαίσθητα σε ποικίλες λοιμώξεις: βακτηριακές, ιογενείς και μυκητιασικές. Η ευαισθησία αυτή είναι πολυπαραγοντική και πηγάζει από μητρικούς παράγοντες κινδύνου, μαιευτικές επιπλοκές, το μεταγεννητικό περιβάλλον, την προωρότητα και τους ανώριμους μηχανισμούς άμυνας του νεογνού. Στα πλαίσια αυτού του κεφαλαίου, θα αναφερθούμε σε κοινά παθογόνα στα οποία μπορεί να εκτεθεί το νεογνό και θα συζητήσουμε εν συντομία ορισμένες σημαντικές συγγενείς λοιμώξεις.

## ΒΑΚΤΗΡΙΑ ΚΑΙ ΜΥΚΗΤΕΣ

### Επιδημιολογία, παράγοντες κινδύνου και κλινική εικόνα

Η *νεογνική σήψη* ορίζεται ως ένα σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης που αναπτύσσεται ως απάντηση σε μία λοίμωξη. Η ηλικία έναρξης της σήψης αντικατοπτρίζει τον πιθανό τρόπο μετάδοσης, το υποκείμενο μικροβιακό αίτιο και την αναμενόμενη κλινική πορεία, με επακόλουθες επιπτώσεις στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Παγκοσμίως, εκτιμάται ότι περισσότεροι από 1,4 εκατομμύρια νεογνικοί θάνατοι ετησίως προκαλούνται από διηθητικές λοιμώξεις.<sup>1</sup> Επιδημιολογικά, η νεογνική σήψη χωρίζεται στις ακόλουθες κατηγορίες: σήψη πρώιμης έναρξης (early-onset sepsis, EOS), σήψη όψιμης έναρξης (late-onset sepsis) και σήψη πολύ όψιμης έναρξης.

Η EOS είναι μια συστηματική, πολυοργανική νόσος που εκδηλώνεται κλινικά την πρώτη εβδομάδα της ζωής και συνήθως εντός των πρώτων 72 ωρών της ζωής. Η μετάδοση της λοίμωξης έχει συνήθως συμβεί πριν τον τοκετό. Διάφοροι περιγεννητικοί παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της λοίμωξης, όπως η πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών μεμβρανών (πριν από την έναρξη του τοκετού) ή η παρατεταμένη διάρκεια ρήξης αυτών (>18 ώρες) πριν από τη γέννηση του κυήματος, η χοριοαμνιονίτιδα, ο πυρετός της μητέρας, η ουρολοίμωξη της μητέρας, καθώς και η προωρότητα και το χαμηλό βάρος γέννησης του βρέφους. Η έναρξη των αναπνευστι-

κών συμπτωμάτων σε αυτά τα βρέφη είναι κεραυνοβόλος (fulminant), συνήθως λόγω πνευμονίας, πτωχής αιμάτωσης, αστάθειας της θερμοκρασίας και οξέωσης. Τα μικροβιολογικά χαρακτηριστικά του EOS αντανακλούν τον αποικισμό του ουρογεννητικού και του γαστρεντερικού συστήματος της μητέρας.

Με βάση το πρόγραμμα μικροβιολογικής επιτήρησης Active Bacterial Core Surveillance σε τέσσερις πολιτείες των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (ΗΠΑ) από το 2005 έως το 2008, το οποίο επιβλέπεται από τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), η συνολική συχνότητα EOS στις ΗΠΑ εκτιμήθηκε σε 0,77 ανά 1000 γεννήσεις ζώντων, με θνητότητα 10,9%.<sup>1</sup> Πριν από την υιοθέτηση της περιγεννητικής αντιβιοτικής προφύλαξης (intrapartum antibiotic prophylaxis, IAP) κατά του στρεπτόκοκκου ομάδας Β (group B Streptococcus, GBS), το παθογόνο αυτό προκαλούσε τη συντριπτική πλειονότητα των EOS. Σήμερα, ο GBS εξακολουθεί να προκαλεί τις περισσότερες περιπτώσεις EOS. Ωστόσο, εντερικοί βάκιλοι, όπως η *Escherichia coli*, έχουν γίνει πιο διαδεδομένοι στα τελειόμηνα βρέφη και είναι εξίσου πιθανό με τον GBS να προκαλέσουν EOS σε πρόωρα βρέφη με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης.<sup>2,3</sup> Ο GBS εκτιμάται ότι ευθύνεται για 0,29 λοιμώξεις ανά 1000 γεννήσεις ζώντων, με θνητότητα 7%, ενώ η *E. coli* ευθύνεται για 0,19 λοιμώξεις ανά 1000 γεννήσεις ζώντων, με θνητότητα 25%.<sup>1</sup> Παρόλο που ο GBS και οι εντερικοί βάκιλοι προκαλούν την πλειονότητα των EOS, ένα τρίτο παθογόνο, η *Listeria monocytogenes*, μπορεί να προκαλέσει EOS, αν και η συχνότητά της έχει πτωτική τάση. Σε αντίθεση με τον GBS και τα Gram-αρνητικά παθογόνα, τα οποία συνήθως μεταδίδονται από την ασυμπτωματικά αποικισμένη μητέρα, η *L. monocytogenes* προκαλεί συνήθως γριππώδη σύνδρομη ή γαστρεντερικά συμπτώματα στη μητέρα. Ο οργανισμός αυτός μεταδίδεται κυρίως μέσω ζωικών προϊόντων: μη παστεριωμένο γάλα, τυρί, αλατικά και λουκάνικα. Η σημασία αυτού του οργανισμού θα γίνει εμφανής στη συζήτηση για την εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία.

Ως *σήψη όψιμης έναρξης* ορίζονται οι λοιμώξεις που εκδηλώνονται μετά την πρώτη εβδομάδα ζωής, αλλά πριν από τις 30 ημέρες. Η σήψη πολύ όψιμης έναρξης εκδη-

λώνεται μετά τις 30 ημέρες της ζωής. Παρότι μπορεί να υπάρχει ιστορικό περιγεννητικών επιπλοκών, αυτό δεν είναι το πιο σύνηθες. Η νόσος όψιμης έναρξης είναι πιο πιθανό να αντανακλά λοίμωξη με θετικούς κατά Gram οργανισμούς, η μετάδοση των οποίων συνέβη στην αίθουσα νεογνών: κοαγκουλάση-θετικοί σταφυλόκοκκοι, χρυσίζων σταφυλόκοκκος και εντερόκοκκοι. Η διηθητική καντιντίαση είναι επίσης μια αναδύομενη αιτία λοιμώξεων με καθυστερημένη έναρξη. Οι πολύ όψιμης έναρξης νόσοι περιλαμβάνουν λοιμώξεις που προκαλούνται από GBS, αρνητικούς κατά Gram βακίλους και *Streptococcus pneumoniae*.

Η υψηλή επίπτωση των Gram-θετικών λοιμώξεων στα νοσηλεύόμενα βρέφη αντανακλά συνήθως το συνδυασμό της μικρότερης ηλικίας κύησης και του χαμηλού βάρους γέννησης, καθώς και τη συνακόλουθη ανάγκη για την εισαγωγή κεντρικών φλεβικών καθετήρων για υποστηρικτική φροντίδα.<sup>3</sup> Παρόλο που πολλά από αυτά τα βρέφη θα εμφανίσουν πτωχή σίτιση, αστάθεια θερμοκρασίας και λήθαργο, είναι πιο πιθανό να έχουν εντοπισμένη νόσο: λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, οστεοαρθρίτιδα ή λοίμωξη των μαλακών μορίων. Η μηνιγγίτιδα είναι συχνή. Η κλινική εικόνα μπορεί να είναι αργά εξελισσόμενη ή κεραυνοβόλος. Η θνητότητα είναι χαμηλότερη από ό,τι στην EOS, αλλά μπορεί να φθάνει ως και το 20% έως 40%.

Η ευρεία χρήση της IAP στις ΗΠΑ έχει δείξει ότι μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης της EOS κατά 70%, στις 0,44 περιπτώσεις ανά 1000 γεννήσεις ζώντων, συχνότητα παρόμοια με εκείνη της σήψης όψιμης έναρξης.<sup>4</sup> Σημαντικό ρόλο έχει παίξει και το ότι η βελτιωμένη επιβίωση των βρεφών με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης τα θέτει σε αυξημένο κίνδυνο συστηματικής νοσοκομειακής λοίμωξης.

Οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση νεογνικής σήψης είναι το χαμηλό βάρος γέννησης και η προωρότητα. Η επίπτωση της σήψης είναι αντιστρόφως ανάλογη με την ηλικία κύησης και το βάρος γέννησης του βρέφους. Η σήψη είναι η συχνότερη αιτία θανάτου σε βρέφη κάτω των 1500 g.<sup>5</sup> Άλλοι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για σήψη περιλαμβάνουν την ανώριμη ανοσολογική λειτουργία, την έκθεση σε επεμβατικές διαδικασίες, την υποξία, τη μεταβολική οξέωση, την υποθερμία και τη χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Όλοι οι προαναφερθέντες παράγοντες συσχετίζονται με το χαμηλό βάρος γέννησης και την προωρότητα. Σε μια πολυκεντρική έρευνα για τη νόσο από GBS που διεξήχθη από το CDC, διαγνώστηκαν 13,5 περιπτώσεις ανά 1000 γεννήσεις ζώντων μεταξύ βρεφών της μαύρης φυλής, έναντι 4,5 περιπτώσεων ανά 1000 γεννήσεις ζώντων λευκών βρεφών, ενώ και η EOS ήταν δύο φορές πιο συχνή μεταξύ των μαύρων βρεφών από ό,τι μεταξύ των λευκών.<sup>6</sup> Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα παλαιότερων μελετών και παρόλο που τα άρρενα βρέφη παρουσιάζουν υψηλότερη επίπτωση σήψης, εάν εξαιρεθεί το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, ο κίνδυνος σήψης τους δεν

φαίνεται να διαφέρει σημαντικά από τα θήλεα.<sup>17</sup> Γενικά, θεωρείται ότι η σήψη είναι συχνότερη μεταξύ των πρωτότοκων βρεφών δίδυμων κύσεων. Τα βρέφη με γαλακτοζαϊμία είναι πιο πιθανό να μολυνθούν από Gram αρνητικούς οργανισμούς, ιδίως από *E. coli*. Η χορήγηση σιδήρου για την αντιμετώπιση της αναιμίας φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο, επειδή ο σίδηρος ενδέχεται να ευνοήσει την ανάπτυξη διαφόρων βακτηρίων. Τέλος, η εκτεταμένη χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος ενδέχεται να αλλάζει τη χλωρίδα στο θάλαμο νεογνών προς μια υψηλότερη επικράτηση ανθεκτικών βακτηρίων, που είναι επίσης πιο διηθητικά, καθώς και ζυμομυκήτων. Αυτό το φαινόμενο υπογραμμίζει την ανάγκη καλύτερης διαχείρισης των αντιμικροβιακών ουσιών. Η πρόληψη των λοιμώξεων που σχετίζονται με την υγειονομική περιθαλψη μέσω της σωστής διαχείρισης των αντιμικροβιακών ουσιών, του περιορισμού της χρήσης επεμβατικών συσκευών και της τυποποίησης των διαδικασιών χειρισμού των καθετήρων, καθώς και μέσω της βελτίωσης της υγιεινής των χεριών αποτελούν σημαντικούς τρόπους για τη μείωση της σήψης όψιμης έναρξης.

## Αξιολόγηση και διαχείριση της νεογνικής σήψης

Η οριστική διάγνωση της βακτηριακής λοίμωξης βασίζεται στην ανεύρεση ενός παθογόνου παράγοντα σε δείγμα από μία υπό φυσιολογικές συνθήκες στείρα περιοχή του σώματος, όπως το αίμα, τα ούρα ή το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Αν και έχουν προσδιοριστεί και μελετηθεί πολλοί έμμεσοι δείκτες λοίμωξης, όπως ο συνολικός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, το επίπεδο της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, το επίπεδο της προκαλσιτονίνης και τα επίπεδα μιας ποικιλίας φλεγμονωδών κυτταροκινών, μεμονωμένα οι εξετάσεις αυτές είναι μη ειδικές και δεν είναι επαρκώς ευαίσθητες για την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό μιας συστηματικής λοίμωξης.

Σε βρέφη με υποψία EOS, πρέπει να λαμβάνονται καλλιέργειες αίματος και, εάν το βρέφος βρίσκεται σε αιμοδυναμικά σταθερή κατάσταση, να λαμβάνεται ENY και το βρέφος να αρχίσει να λαμβάνει ενδοφλέβια αντιβιοτικά. Η ανάγκη για οσφυονωτιαία παρακέντηση κατά τις πρώτες 24 έως 72 ώρες της ζωής έχει αποτελέσει αντικείμενο διαμάχης.<sup>8</sup> Τα επιστημονικά δεδομένα που υποδεικνύουν ότι η οσφυονωτιαία παρακέντηση είναι περιττή σε αυτά τα βρέφη προέρχονται κυρίως από αναδρομικές μελέτες ασυμπτωματικών βρεφών. Η πτωχή συσχέτιση μεταξύ των αποτελεσμάτων των καλλιιεργειών αίματος νεογνών και των καλλιιεργειών ENY καθιστά απαραίτητη την οσφυονωτιαία παρακέντηση. Περισσότερες της μίας μελετών αναφέρουν ότι η βακτηριακή μηνιγγίτιδα θα μπορούσε να διαλάθει της διάγνωσης περίπου στο ένα τρίτο των νεογνών με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης εάν λαμβάνονταν υπόψη μόνο τα αποτελέσματα των καλλι-

εργειών αίματος.<sup>9,10</sup> Η αντιβιοτική αγωγή πρέπει να καλύπτει τον GBS, τους αρνητικούς κατά Gram βακίλους και την *L. monocytogenes*. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα σχήματα είναι αμικιλίνη και κεφοταξίμη ή αμικιλίνη και γενταμυκίνη. Και τα δύο σχήματα είναι αρκετά αποτελεσματικά κατά του GBS. Δυστυχώς, η *E. coli* έχει αρχίσει να γίνεται ολοένα και πιο ανθεκτική στην αμικιλίνη. Σε πολλά νοσηλευτικά ιδρύματα, περισσότερα από τα μισά απομονωμένα στελέχη *E. coli* είναι ανθεκτικά στην αμικιλίνη. Μια αναζήτηση στη βάση δεδομένων Cochrane για στοιχεία που να δείχνουν ότι το ένα σχήμα είναι ανώτερο από το άλλο δεν οδήγησε σε κάποιο συμπέρασμα.<sup>11</sup> Ανεξάρτητα από το σχήμα που χρησιμοποιείται, η αμικιλίνη θα πρέπει να συμπεριληφθεί στην αγωγή, επειδή οι κεφαλοσπορίνες δεν έχουν καμία δραστηριότητα έναντι της *L. monocytogenes* και η μονοθεραπεία με γενταμυκίνη θα ήταν αναποτελεσματική.

Τα δεδομένα για την εμπειρική θεραπεία στη νόσο όψιμης και πολύ όψιμης έναρξης δεν συνηγορούν ισχυρά υπέρ κάποιου συγκεκριμένου σχήματος.<sup>12</sup> Δεδομένου επιπολασμού των στελεχών σταφυλόκοκκου, πολλοί κλινικοί ιατροί θα συμπεριλάμβαναν τη βανκομυκίνη στην εμπειρική θεραπεία ενός νεογνού που νοσηλεύεται στο νοσοκομείο με σημεία σήψης μετά την εβδομή ημέρα ζωής. Εάν το βρέφος εισάγεται από την κοινότητα, το σχήμα θα πρέπει να περιλαμβάνει κάλυψη για GBS, *E. coli* και *S. pneumoniae*. Οι ευρέως εφαρμοζόμενες κατευθυντήριες οδηγίες για την αξιολόγηση των εμπύρετων παιδιών χωρίς εστία λοίμωξης που βρίσκονται μεταξύ 30 και 60 ημερών ζωής περιλαμβάνουν τη λήψη δειγμάτων αίματος και ούρων για καλλιέργεια και τη διενέργεια οσφουοντινίας παρακέντησης πριν από τη χορήγηση αντιβιοτικών.

### Λοίμωξη από στρεπτόκοκκο ομάδας B

Ο *Streptococcus agalactiae* ή GBS είναι η πιο κοινή αιτία κάθετα μεταδιδόμενης νεογνικής σήψης. Αποτελεί σημαντική αιτία μητρικής βακτηριουρίας και ενδομητρίτιδας και σημαντική αιτία σοβαρής βακτηριακής λοίμωξης σε βρέφη ηλικίας κάτω των 3 μηνών. Έχουν ταυτοποιηθεί δέκα ορότυποι του GBS με βάση τις διαφορές στην πολυσακχαριδική κάψα: Ia, Ib, II και III έως IX. Επιδημιολογικά, οι ορότυποι που ευθύνονται για τη νεογνική νόσο άλλαξαν σημαντικά κατά τη δεκαετία του 1990. Οι τύποι Ia, Ib, III και V προκαλούν το 95% των κρουσμάτων σε βρέφη στις ΗΠΑ.<sup>13-15</sup> Ο τύπος III εξακολουθεί να προκαλεί την πλειονότητα των περιπτώσεων σήψης όψιμης έναρξης και νεογνικής μηνιγγίτιδας.<sup>16</sup> Τα αντισώματα έναντι συγκεκριμένων ορότυπων του GBS είναι προστατευτικά αλλά όχι διασταυρούμενα.

Αν και ο GBS μπορεί να διασχίσει τον πλακούντα, ο κύριος τρόπος μετάδοσης είναι μετά τη ρήξη των μεμβρανών και κατά τη διάρκεια της διέλευσης από το γεννητικό κανάλι. Περίπου 20% έως 40% των γυναικών έχουν αποικισμένο το γεννητικό τους σύστημα, αλλά η κύρια

δεξαμενή του GBS είναι ο κατώτερος γαστρεντερικός σωλήνας. Ο ενοφθαλμισμός μεγάλης ποσότητας μολυσματικού υλικού από τα γεννητικά όργανα κατά τον τοκετό αυξάνει την πιθανότητα μετάδοσης και την επακόλουθη συχνότητα GBS πρώιμης έναρξης (EOGBS). Τα μισά από τα βρέφη που γεννιούνται από αποικισμένες γυναίκες θα αποικιστούν και τα ίδια με GBS. Από αυτά, το 98% θα είναι ασυμπτωματικά, ενώ το 2% θα έχει ενδείξεις διηθητικής νόσου. Πριν από τη χρήση της IAP κατά του GBS, η επίπτωση του EOGBS κυμαινόταν από 1 έως 3 περιπτώσεις ανά 1000 γεννήσεις ζώντων. Εξ ορισμού, το EOGBS εκδηλώνεται κατά τις πρώτες 6 ημέρες της ζωής και σχεδόν το 90% των περιπτώσεων εντός των πρώτων 24 ωρών ζωής. Η συντριπτική πλειονότητα αυτών των βρεφών εμφανίζει συστηματική νόσο έως την ηλικία των 12 ωρών.

Το 1986, οι Boyer και Gotoff δημοσίευσαν την πρώτη τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη που ανέδειξε την αποτελεσματικότητα της IAP στη μείωση του νεογνικού αποικισμού και της EOGBS.<sup>17</sup> Το 1996, το CDC δημοσίευσε τις πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες πάνω στην πρόληψη της περιγεννητικής νόσησης με GBS. Οι κατευθυντήριες οδηγίες πρότειναν δύο προσεγγίσεις για την IAP: (1) οι γυναίκες με κολπικές ή ορθικές καλλιέργειες θετικές για GBS θα πρέπει να λαμβάνουν IAP και (2) οι γυναίκες με οποιονδήποτε από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: τοκετός πριν από την 37η εβδομάδα κύησης, ρήξη μεμβρανών 18 ώρες ή περισσότερο πριν από τον τοκετό ή πυρετός της μητέρας τουλάχιστον 38°C, θα πρέπει να λαμβάνουν IAP. Επιπλέον, κάθε γυναίκα που είχε ιστορικό βακτηριουρίας από GBS ή που είχε γεννήσει στο παρελθόν βρέφος με EOGBS πρέπει να λάβει IAP. Εκτός από τη χορήγηση της IAP, οι κατευθυντήριες οδηγίες προέβλεπαν την αξιολόγηση του βρέφους μετά τον τοκετό. Αυτές οι στρατηγικές μείωσαν τη συχνότητα εμφάνισης σε 0,34-0,37 περιπτώσεις ανά 1000 γεννήσεις ζώντων το 2010.<sup>18,19</sup> Η συνεχιζόμενη ενεργός επιτήρηση του GBS κατέδειξε ότι η προσέγγιση με βάση τον προληπτικό έλεγχο ήταν ανώτερη από την προσέγγιση με βάση τον κίνδυνο σε ό,τι αφορά την πρόληψη του EOGBS.<sup>20</sup> Το 2010, το CDC δημοσίευσε αναθεωρημένες κατευθυντήριες γραμμές που πρότειναν τον καθολικό έλεγχο όλων των εγκύων μεταξύ 35 και 37 εβδομάδων κύησης με χρήση ορθοκολπικών καλλιεργιών και συνιστούσαν όλες οι γυναίκες με θετική καλλιέργεια να λάβουν IAP.<sup>18</sup> Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούσαν επίσης χορήγηση IAP σε μητέρες που είχαν ιστορικό βακτηριουρίας με GBS κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, που είχαν υποψία χοριοαμνιονίτιδας ή που είχαν γεννήσει στο παρελθόν βρέφος με EOGBS. Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες διευκρίνισαν επίσης τις δόσεις των αντιβιοτικών για την IAP και παρείχαν εναλλακτικές οδηγίες για μητέρες με αλλεργία στην πενικιλίνη, καθώς και τη διαχείριση ενός εκτεθειμένου νεογνού (Εικ. 13.1).

Από το 2003, η επίπτωση της EOGBS μειώθηκε σε 0,3

περιπτώσεις ανά 1000 γεννήσεις ζώντων.<sup>21</sup> Αν και αποτελεσματική, η προσέγγιση που βασίζεται στον προσυμπτωματικό έλεγχο συνεπάγεται το κόστος των εξετάσεων, της IAP και της διαχείρισης του εκτεθειμένου βρέφους. Αν και μέχρι σήμερα καμία μελέτη δεν έχει δείξει συσχέτιση μεταξύ της IAP με πενικιλίνη και αμπικιλίνη και της εμφάνισης ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά σε άλλα βακτήρια, ο κίνδυνος αυτός παραμένει. Μια στρατηγική που βασίζεται στην ανοσοποίηση και στοχεύει τις εγκύους έχει τη δυνατότητα να αποτρέψει την EOGBS, την όψιμη νόσο και ένα μέρος του φορτίου μητρικής νόσου και να είναι πιο οικονομικά αποδοτική. Ένα πολυδύναμο εμβόλιο συζευγμένων πρωτεϊνών έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό σε ένα μοντέλο ποντικού, ενώ αρκετές δοκιμές συζευγμένων εμβολίων μεμονωμένων ορότυπων σε ανθρώπους έχουν φανεί πολλά υποσχόμενες.<sup>22-25</sup>

Για την τεκμηριωμένη λοίμωξη GBS, η πενικιλίνη είναι το φάρμακο εκλογής και ο πιο στενού φάσματος παράγοντας. Η αμπικιλίνη είναι ένας αποδεκτός εναλλακτικός παράγοντας. Μέχρι σήμερα δεν έχει αναφερθεί αντοχή στην πενικιλίνη. Οι δόσεις και τα μεσοδιαστήματα χορήγησης εξαρτώνται από τη μεταγεννητική ηλικία του βρέφους. Η διάρκεια της θεραπείας είναι 10 ημέρες για βακτηριαμία χωρίς εστία, 14 ημέρες για μη επιπλεγμένη μηνιγγίτιδα και έως και 4 εβδομάδες για σηπτική αρθρίτιδα, ενδοκαρδίτιδα ή φλεγμονή των εγκεφαλικών κοιλιών.<sup>26</sup>

### Μόλυνση από κοαγκουλάση-αρνητικό σταφυλόκοκκο

Εδώ και αρκετές δεκαετίες, οι κοαγκουλάση-αρνητικοί σταφυλόκοκκοι αποτελούν την πιο συχνή αιτία νοσοκομειακών λοιμώξεων του κυκλοφορικού συστήματος στη μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών (MENN) και ευθύνονται για την πλειονότητα των περιπτώσεων σήψης όψιμης έναρξης στα πρόωρα νεογνά. Οι λοιμώξεις από αυτά τα θετικά κατά Gram βακτήρια συνδέονται συχνότερα με την παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Τα βακτήρια αυτά αποτελούν μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του ανθρώπινου δέρματος. Ο *Staphylococcus epidermidis* είναι το συνηθέστερο είδος κοαγκουλάση-αρνητικού σταφυλόκοκκου που απαντάται στο ανθρώπινο δέρμα και τους βλεννογόνους. Τα περισσότερα βρέφη αποικίζονται εντός της πρώτης εβδομάδας της ζωής τους, από τη διέλευση μέσω του γεννητικού σωλήνα και από την επανειλημμένη έκθεση σε αποικισμένους φροντιστές.

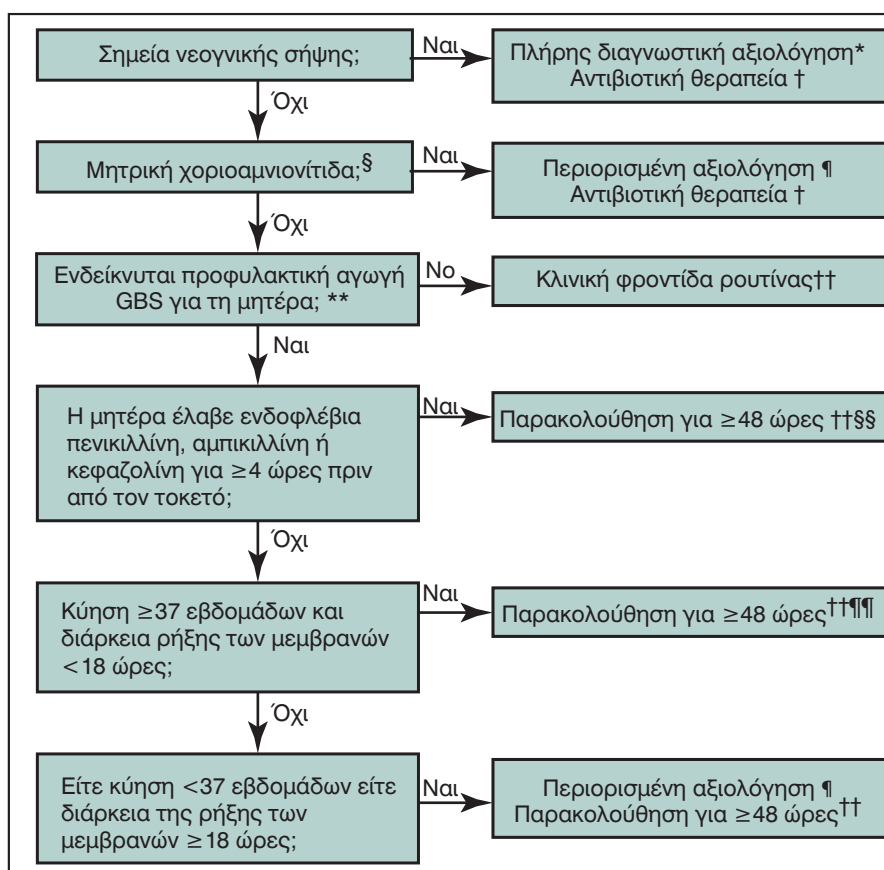
Το σημαντικότερο στοιχείο της λοιμογόνου δύναμης των κοαγκουλάση-αρνητικών σταφυλόκοκκων είναι η ικανότητά τους να προσκολλώνται σε πλαστικά και άλλα ξένα σώματα παράγοντας βιομεμβράνη (βιοφίλμ). Το βιοφίλμ αποτελείται από πολλαπλές στιβάδες βακτηρίων που περιβάλλονται από μια κολλώδη μήτρα εξωπολυσακχαριτών. Αυτό το βιοφίλμ προστατεύει τα βακτήρια από

τα φαγοκυτταρικά κύτταρα του ξενιστή και περιορίζει την ικανότητα πολλών αντιμικροβιακών παραγόντων να εκριζώσουν αποτελεσματικά τη λοίμωξη. Αυτή η προτίμηση για τα πλαστικά ξένα σώματα εξηγεί την υψηλή συχνότητα ανεύρεσης αυτών των οργανισμών σε μολυσμένους καθετήρες, κοιλιακές παροχετεύσεις, ενδοτραχειακούς σωλήνες, τεχνητά αγγειακά μοσχεύματα και προσθετικές καρδιακές βαλβίδες.

Οι νεογνικές λοιμώξεις από κοαγκουλάση-αρνητικούς σταφυλόκοκκους συνήθως εκδηλώνονται χωρίς εντοπισμένα σημεία λοίμωξης, με πυρετό, αναπνευστική δυσχέρεια ή επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Άλλα συνήθη μη ειδικά σημεία σήψης από κοαγκουλάση-αρνητικό σταφυλόκοκκο περιλαμβάνουν την άπνοια, τη βραδυκαρδία, την ποικιλοθερμία, την πτωχή αιμάτωση, τη μειωμένη σίτιση, την ευερεθιστότητα και το λήθαργο. Η ήπια λοίμωξη είναι πιο συχνή από την κεραυνοβόλο νόσο, με θνησιμότητα γενικά κάτω από 15%. Ωστόσο, οι λοιμώξεις από κοαγκουλάση-αρνητικούς σταφυλόκοκκους αποτελούν σημαντική πηγή νοσηρότητας, οδηγώντας σε αυξημένη έκθεση σε αντιβιοτικά, μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας και αυξημένο νοσοκομειακό κόστος.

Η θεραπεία των κοαγκουλάση-αρνητικών σταφυλόκοκκων απαιτεί συχνά τη χρήση βανκομυκίνης. Περισσότερο από το 80% των νοσοκομειακά μεταδιδόμενων στελεχών είναι ανθεκτικά στα β-λακταμικά αντιβιοτικά.<sup>27</sup> Η ανθεκτικότητα οφείλεται συνήθως σε τροποποιημένες πρωτεΐνες που δεσμεύουν την πενικιλίνη και στην παραγωγή β-λακταμάσης. Δυστυχώς, αυτοί οι τύποι ανθεκτικότητας μπορεί να είναι επαγώγιοι (inducible) και επομένως να μην ανιχνεύονται με τις συνήθεις μεθόδους μικροαραίωσης. Εάν ένα στέλεχος αναφέρεται στο αντιβιογράμμα ως ευαίσθητο στην πενικιλίνη, συνιστάται διαβούλευση με τον μικροβιολόγο του νοσοκομείου ώστε να επιβεβαιωθεί ότι εξετάστηκε και η επαγώγιμη αντοχή. Περισσότερο από το 50% των κοαγκουλάση-αρνητικών σταφυλόκοκκων είναι ανθεκτικοί στην κλινδαμυκίνη, την τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, τη γενταμυκίνη και τη σιπροφλοξασίνη. Οι κοαγκουλάση-αρνητικοί σταφυλόκοκκοι που απομονώνονται από νοσηλεύομενους ασθενείς παρουσιάζουν άλλοτε άλλα ποσοστά αντοχής στις τετρακυκλίνες, τη χλωραμφενικόλη, τη ριφαμπικίνη και τις κινολόνες νεότερης γενιάς. Έχουν απομονωθεί ορισμένα στελέχη του *S. epidermidis* που παρουσιάζουν αντοχή στη βανκομυκίνη. Ωστόσο, τα στελέχη αυτά ήταν ευαίσθητα στους νεότερους παράγοντες κατά των Gram θετικών οργανισμών: λινεζολίδη, κινουπριστίνη-δαλφοπριστίνη και δαπτομυκίνη.<sup>28,29</sup> Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά (pharmacokinetic, PK) δεδομένα και η κλινική εμπειρία από τη χρήση αυτών των παραγόντων σε νεογνά είναι περιορισμένα και τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε συνεννόηση με λοιμοξολόγο.

Η αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των λοιμώξεων από κοαγκουλάση-αρνητικούς σταφυλόκοκκους βασίζεται στο συνδυασμό συστηματικής αντιμικροβιακής θεραπείας



- Η ολοκληρωμένη διαγνωστική αξιολόγηση περιλαμβάνει καλλιέργεια αίματος, γενική αίματος (CBC), συμπεριλαμβανομένων του ολικού αριθμού λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων και του λευκοκυτταρικού τύπου, ακτινογραφία θώρακα (εάν υπάρχουν αναπνευστικές ανωμαλίες) και οσφυονωτιαία παρακέντηση (εάν ο ασθενής είναι αρκετά σταθερός ώστε να ανέχεται τη διαδικασία και υπάρχει υποψία σήψης).

† Η αντιβιοτική θεραπεία θα πρέπει να καλύπτει τα πιο κοινά αίτια της νεογνικής σήψης, συμπεριλαμβανομένης της ενδοφλέβιας αμπικιλίνης για το GBS και της κάλυψης για άλλους οργανισμούς (συμπεριλαμβανομένης της *Escherichia coli* και άλλων αρνητικών κατά Gram παθογόνων) και θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τις τοπικές συχνότητες αντοχής στα αντιβιοτικά.

§ Η διαβούλευση με τους μαιευτήρες είναι σημαντική για τον καθορισμό του επιπέδου κλινικής υποψίας για χοριοαμνιονίτιδα. Η χοριοαμνιονίτιδα διαγιγνώσκεται κλινικά και ορισμένα από τα σημεία της είναι μη ειδικά

¶ Η περιορισμένη αξιολόγηση περιλαμβάνει καλλιέργεια αίματος (κατά τον τοκετό) και γενική αίματος με λευκοκυτταρικό τύπο και αιμοπετάλια (κατά τον τοκετό και/ή στις 6-12 ώρες ζωής).

\*\* Βλ. Πίνακα 3 για τις ενδείξεις της περιγεννητικής προφύλαξης από τον GBS.

†† Εάν εμφανιστούν σημεία σήψης, θα πρέπει να διενεργηθεί πλήρης διαγνωστική αξιολόγηση και να ξεκινήσει αντιβιοτική θεραπεία.

§§ Εάν η κύηση ήταν τουλάχιστον 37 εβδομάδων, η παρακολούθηση μπορεί να γίνει στο σπίτι μετά από 24 ώρες, εάν πληρούνται τα υπόλοιπα κριτήρια εξόδου, η πρόσβαση σε ιατρική περίθαλψη είναι άμεσα διαθέσιμη και υπάρχει άτομο που είναι σε θέση να συμμορφωθεί πλήρως με τις οδηγίες για την παρακολούθηση στο σπίτι. Εάν δεν πληροúται οποιαδήποτε από αυτές τις προϋποθέσεις, το βρέφος θα πρέπει να παρακολουθείται στο νοσοκομείο για τουλάχιστον 48 ώρες και μέχρι να πληρούνται τα κριτήρια εξόδου.

¶¶ Ορισμένοι ειδικοί συνιστούν μια γενική αίματος με λευκοκυτταρικό τύπο και αιμοπετάλια σε ηλικία 6-12 ωρών

**Εικ. 13.1** Αλγόριθμος για τη δευτερογενή πρόληψη της νόσου από στρεπτόκοκκο ομάδας Β (GBS) πρώιμης έναρξης στα νεογνά. (Από το Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease: Revised Guidelines from CDC, 2010*. MMWR 2010; 59(No. RR-10):1-32.

και, όποτε είναι δυνατόν, αφαίρεσης του ξένου σώματος. Όταν δεν είναι εφικτή η αφαίρεση του ξένου σώματος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός βανκομυκίνης με ριφαμπικίνη και/ή μια αμινογλυκοσίδη. Στην περίπτωση λοιμώξεων μιας κοιλιοπεριτοναϊκής παροχέτευσης, τα αντιβιοτικά μπορούν να χορηγηθούν τόσο συστηματικά όσο και ενδοκοιλιακά. Εάν επιχειρείται η αντιμετώπιση μιας λοίμωξης χωρίς αφαίρεση του ξένου σώματος, συνιστάται διαβούλευση με λοιμωξιολόγο για τον καθορισμό των βέλτιστων αντιμικροβιακών παραγόντων και της ενδεικνυόμενης διάρκειας της θεραπείας.

Παρόλο που πολλές ομάδες έχουν προτείνει διάφορες στρατηγικές για την πρόληψη των λοιμώξεων των νεογνικών καθετήρων, λίγες μελέτες έχουν δώσει ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Αρκετές ομάδες έχουν μελετήσει τη χρήση προφυλακτικής αντιβίωσης σε νεογνά με ενδαγγειακούς καθετήρες. Η ομάδα Cochrane Neonatal Group δεν βρήκε στοιχεία που να υποστηρίζουν την αξία αυτής της πρακτικής σε νεογνά με ομφαλικούς αρτηριακούς ή φλεβικούς καθετήρες,<sup>30,31</sup> ούτε βρήκε στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση βανκομυκίνης ως αγωγή ρουτίνας σε πρόωρα νεογνά για την πρόληψη της νοσοκομειακής σήψης.<sup>32</sup> Η χρήση διαλύματος βανκομυκίνης-ηπαρίνης κατά την παγίδευση του καθετήρα (locking) για την πρόληψη των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων της κυκλοφορίας του αίματος φάνηκε πολλά υποσχόμενη σε μια μικρή τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη, διπλά τυφλή μελέτη σε βαρέως πάσχοντα νεογνά με περιφερικά εισαγόμενους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες (peripherally inserted central venous catheters, PICC).<sup>33</sup> Ωστόσο, απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες. Η χρήση καθετήρων εμποτισμένων (impregnated) με αντιβιοτικά ή άργυρο δεν έχει μελετηθεί σε νεογνά. Το 2002, το CDC συνέστησε να μην γίνεται χορήγηση αντιμικροβιακής προφύλαξης ως τακτική ρουτίνας σε ασθενείς με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες.<sup>34</sup> Το 2006, η ομάδα Cochrane Neonatal Group ξεκίνησε μια συστηματική ανασκόπηση της χρήσης συστηματικών αντιβιοτικών για τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας σε νεογνά με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες. Αν και τα προφυλακτικά συστηματικά αντιβιοτικά μείωσαν τη συχνότητα των αποδεδειγμένων ή ύποπτων σηψαιμιών, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη συνολική θνησιμότητα. Διαπιστώθηκε επίσης μία έλλειψη δεδομένων σχετικά με την επιλογή ανθεκτικών οργανισμών και τις μακροχρόνιες νευροαναπτυξιακές εκβάσεις. Συνεπώς, δεν συνιστάται η χορήγησή τους ως πρακτική ρουτίνας.

### Λοίμωξη από *Staphylococcus Aureus*

Ο *S. aureus* είναι ένα Gram θετικό βακτήριο που μορφολογικά δεν μπορεί να διακριθεί στο οπτικό μικροσκόπιο από τους κοαγκουλάση-αρνητικούς σταφυλόκοκκους. Ο *S. aureus* αποτελεί μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του δέρματος. Αυτός ο οργανισμός προκαλεί ένα πολύ ευρύ-τερο και δυνητικά πιο διηθητικό φάσμα νόσου από αυτό

που προκαλούν τα κοαγκουλάση-αρνητικά είδη. Αυτό το παθογόνο είναι συχνή αιτία επιφανειακής πυώδους νόσου και εντοπισμένης κυτταρίτιδας και αποτελεί τη συχνότερη αιτία λοίμωξης χειρουργικού πεδίου σε βρέφη και ενήλικες ασθενείς. Η παραγωγή πολυάριθμων τοξινών, ενζύμων και δεσμευτικών πρωτεϊνών ενισχύει την ικανότητά του να εγκαθιστά επιθετική, απειλητική για τη ζωή πυογόνο λοίμωξη. Ακόμη και μικρός ενοφθαλμισμός ή μόλυνση μπορεί να προκαλέσει καταστροφική, διαμεσολαβούμενη από τοξίνες νόσο, όπως το σύνδρομο αποφολίδωσης του δέρματος ή το σύνδρομο τοξικής καταπληξίας.

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, έχει παρατηρηθεί αυξανόμενη αντοχή του *S. aureus* στα β-λακταμικά αντιβιοτικά, όπως τεκμηριώνεται από τη δοκιμή ευαισθησίας στη μεθικιλίνη.<sup>35</sup> Αυτά τα ανθεκτικά στη μεθικιλίνη στελέχη (methicillin-resistant strains, MRSA) είναι ανθεκτικά σε όλες τις πενικιλίνες, στα φάρμακα συνδυασμού πενικιλίνης/αναστολέων β-λακταμάσης, τις κεφαλοσπορίνες (εκτός από τη νεότερη κεφαλοσπορίνη πέμπτης γενιάς κεφταρολίνη) και τις καρβαπενέμες. Τα περισσότερα νοσοκομειακά στελέχη είναι ανθεκτικά στην κλινδαμυκίνη. Μέχρι πρόσφατα, αυτά τα ανθεκτικά στελέχη δεν ήταν εγγενώς πιο λοιμογόνα. Δυστυχώς, όμως, τα τελευταία χρόνια, τα στελέχη MRSA της κοινότητας απέκτησαν έναν πρόσθετο παράγοντα λοιμογόνου δύναμης, τη λευκοκτονίνη (leucocidin) Panton-Valentine. Ο παράγοντας αυτός έχει συμβάλει σε σημαντική αύξηση των διηθητικών, πυογόνων λοιμώξεων από MRSA. Έχουν αναφερθεί αρκετές επιδημικές εξάρσεις σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά, καθώς και νοσοκομειακή μετάδοση από φροντιστές, εξοπλισμό και παιχνίδια σε μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών.<sup>36-40</sup> Σε ένα άρρωστο, νοσηλευόμενο νεογνό με υποψία ή τεκμηριωμένη λοίμωξη με θετικούς κατά Gram κόκκους, πρέπει να περιλαμβάνεται και η βανκομυκίνη στο εμπειρικό αντιβιοτικό σχήμα. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η σήψη από κοαγκουλάση-αρνητικά είδη είναι πολύ συχνότερη από τις βακτηριαιμίες από *S. aureus*. Ωστόσο, πολλοί κλινικοί γιατροί θα επέλεγαν να ξεκινήσουν βανκομυκίνη σε οποιαδήποτε θετική κατά Gram λοίμωξη της κυκλοφορίας του αίματος σε ένα νοσηλευόμενο νεογνό, λόγω του υψηλού ποσοστού κοαγκουλάση-αρνητικών στελεχών με αντοχή στα β-λακταμικά αντιβιοτικά και των δυνητικών συνεπειών της ανεπαρκούς θεραπείας ενός MRSA. Υπάρχουν και άλλα φάρμακα που είναι δραστικά έναντι του MRSA, συμπεριλαμβανομένων παλαιότερων φαρμάκων όπως οι τετρακυκλίνες και η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, αλλά αυτά τα φάρμακα συνήθως αποφεύγονται στα νεογνά. Αρκετά νεότερα φάρμακα -κινουπριστίνη-δαλφοπριστίνη, λινεζολίδη, δαπτομυκίνη, νταλμπαβανσίνη και κεφταρολίνη- έχουν δραστηριότητα έναντι του MRSA. Οι λοιμώξεις από MRSA σε νεογνά θα πρέπει να αντιμετωπίζονται από άτομο εξοικειωμένο με στη φαρμακοδυναμική και την φαρμακοκινητική αυτών των φαρμάκων.

## Καντιντίαση

Η επιβίωση των εύθραυστων νεογνών πολύ χαμηλού βάρους γέννησης έχει οδηγήσει σε αυξημένες λοιμώξεις λόγω καντιντίασης στους θαλάμους νεογνών. Τα είδη *Candida* είναι υπεύθυνα για το 2,4% των λοιμώξεων πρώιμης έναρξης στα νεογνά αλλά, το σημαντικότερο, προκαλούν το 10% έως 12% των λοιμώξεων όψιμης έναρξης. Συνολικά, οι λοιμώξεις από αυτούς τους μύκητες συγκαταλέγονται μεταξύ των τριών συχνότερων λοιμώξεων στη MENN.<sup>5,41,42</sup>

Παρόλο που κάποτε η *Candida albicans* προκαλούσε το 75% των διηθητικών (διεισδυτικών) καντινιασικών λοιμώξεων, οι λοιμώξεις που αφορούν άλλα είδη πλην της *albicans* γίνονται πλέον όλο και πιο συχνές, φτάνοντας το 40% έως 45% των λοιμώξεων. Η επίπτωση της λοίμωξης από *Candida parapsilosis*, που παρατηρείται σχεδόν αποκλειστικά στα νεογνά, έχει αυξηθεί περισσότερο από δέκα φορές, οπότε αυτό το είδος προκαλεί πλέον το 25% των μυκητιασικών λοιμώξεων στα νεογνά. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι η επίπτωση της λοίμωξης από *Candida tropicalis* και *Candida glabrata* έχει σχεδόν διπλασιαστεί κατά την ίδια χρονική περίοδο.<sup>43,44</sup> Η αναφερόμενη θνητότητα της λοίμωξης με *C. albicans* ποικίλλει ευρέως, αλλά μπορεί να φτάσει το 20% έως 40%.<sup>45,46</sup> Η θνητότητα από τη *C. parapsilosis* είναι σίγουρα σημαντική, αλλά τείνει να είναι χαμηλότερη από εκείνη της *C. albicans*.

Η κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο βρέφος συμβαίνει συνήθως κατά τη διέλευση από τον γεννητικό σωλήνα, ιδίως παρουσία κολπίτιδας. Αυτό παρατηρείται συχνότερα με την *C. albicans* και την *C. glabrata*. Συγγενείς λοιμώξεις μπορεί να παρατηρηθούν σπάνια και έχουν αποδοθεί τόσο σε ανιούσα λοίμωξη από τον κόλπο όσο και σε διαπλακουντιακή μετάδοση. Η *C. parapsilosis*, ωστόσο, μεταδίδεται συχνά οριζόντια και είναι ο πιο κοινός μυκητιασικός οργανισμός που απομονώνεται από τα χέρια των επαγγελματιών υγείας. Ο μύκητας αυτός δεν ανευρίσκεται συνήθως στις ουρογεννητικές οδούς των μητέρων. Ο αποικισμός φαίνεται να συμβαίνει ευκολότερα μεταξύ των βρεφών με πολύ χαμηλό και εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης απ' ό,τι μεταξύ των τελειόμηνων βρεφών, και παρατηρείται σε ποσοστό έως και 25% αυτών των βρεφών κατά την πρώτη εβδομάδα ζωής.<sup>47</sup> Το ένα τέταρτο των διασωληνωμένων νεογνών παρουσιάζει αποικισμό του αναπνευστικού συστήματος με αυτόν τον οργανισμό.

Ένας μεγάλος αριθμός προδιαθεσικών παραγόντων μπορεί να επηρεάσουν το ρυθμό διασποράς του μικροβίου. Ένας από τους κύριους παράγοντες είναι η παρατεταμένη και συχνή χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος που καταστέλλουν την ανάπτυξη των βακτηρίων στο γαστρεντερικό σωλήνα και κατά συνέπεια επιτρέπουν την υπερανάπτυξη των καντιντιών. Ειδικότερα, η χρήση κεφαλοσπορινών τρίτης γενιάς φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο γαστρεντερικού αποικισμού και επακόλουθη καντιντιαμίας.<sup>45,48</sup> Τελικά, η διάρρηξη του επιθηλιακού

φραγμού οδηγεί σε διάχυτη νόσο. Η πιθανότητα διείσδυσης στο βλεννογόνο και διασποράς είναι ανάλογη της πυκνότητας του αποικισμού. Έχει δείχθει ότι η *C. albicans* προσκολλάται στον βλεννογόνο του πρόωρου βρέφους καλύτερα από ό,τι στον βλεννογόνο του τελειόμηνου. Ο πυκνός αποικισμός του γαστρεντερικού σωλήνα αυξάνει τις πιθανότητες διαπίδυσης του ζυμομύκητα διαμέσου του βλεννογόνου. Η εντερική ισχαιμία, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα και η αυτόματη διάτρηση του εντέρου, που είναι συχνές στα πρόωρα βρέφη, συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με την καντιντίαση. Η καθυστερημένη εντερική σίτιση έχει επίσης συσχετιστεί με τη μόλυνση.<sup>48</sup> Η χρήση αναστολέων ισταμίνης 2 αυξάνει το pH του στομάχου και αυξάνει τον αποικισμό, ιδιαίτερα από την *C. parapsilosis*.<sup>49</sup> Η λύση της συνέχειας του δέρματος, όπως αυτή που συμβαίνει μετά από κοιλιακές και καρδιακές επεμβάσεις, αυξάνει τους κινδύνους στα τελειόμηνα βρέφη. Κατά παρόμοιο τρόπο, οι κάντιντες διαπερνούν εύκολα τον σχετικά αδύναμο φραγμό που παρέχει το ανώριμο δέρμα του πρόωρου βρέφους, το οποίο δέρμα τραυματίζεται επίσης εύκολα κατά τη διάρκεια της συνήθους φροντίδας. Τα αποικισμένα βρέφη είναι πιο πιθανό να έχουν γεννηθεί κολπικά και όχι με καισαρική τομή.<sup>47,50</sup> Η χρήση τοπικής βαζελίνης για την περιποίηση του δέρματος των βρεφών με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο. Οι καθετήρες, καθώς και όλοι οι άλλοι μόνιμοι σωλήνες (ενδοτραχειακοί, θωρακικοί, ουροποιητικού, κοιλιοπεριτοναϊκοί), μπορεί να επιμολυνθούν. Όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια παραμονής ενός καθετήρα, ιδιαίτερα αν χρησιμοποιείται για ολική παρεντερική σίτιση ή έγχυση ενδοφλέβιων λιπιδίων, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος για το βρέφος.<sup>49</sup> Η ανώριμη ανοσολογική άμυνα αποτελεί έναν ακόμη παράγοντα κινδύνου. Τα ουδετερόφιλα φαγοκυττάρωνουν και σκοτώνουν ενδοκυτταρικά την *Candida*, αλλά η ουδετεροπενία είναι συχνή στα βρέφη με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης. Η θεοφυλλίνη μπορεί να αναστείλει την καντιντοκτόνο δραστηριότητα των ουδετερόφιλων. Τα κορτικοστεροειδή αναστέλλουν την ανοσολογική απόκριση, προκαλούν υπεργλυκαιμία και, στα ποντίκια, αυξάνουν την προσκόλληση των ζυμομυκήτων στον εντερικό βλεννογόνο.

Η συγγενής καντιντίαση είναι εξαιρετικά σπάνια. Στο τελειόμηνο βρέφος, η λοίμωξη προκαλεί ένα ερυθηματώδες, κηλιδώδες εξάνθημα που στη συνέχεια γίνεται φυλκταινώδες και εμφανίζει απολέπιση.<sup>51</sup> Αυτές οι ίδιες δερματικές λοιμώξεις οδηγούν σε μια εικόνα εγκαύματος στο πρόωρο βρέφος και στη συνέχεια αναπτύσσουν μια φυλλοειδή απολέπιση, μετατρέπόμενες σε επιφανειακές διαβρώσεις. Η ενδομήτρια λοίμωξη σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την παρουσία ξένων σωμάτων εντός της γεννητικής οδού, ιδίως περίδεσης τραχήλου, αλλά δεν έχει συσχετιστεί με μητρικό διαβήτη ή με λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Η διάγνωση στο νεογνό μπορεί να τεθεί με δερματικές αποξέσεις και καλλιέργειες αίματος και ENY. Στο τελειόμηνο βρέφος με

μόνο δερματική λοίμωξη, η επιβίωση είναι ο κανόνας. Αυτά τα βρέφη δεν χρειάζονται θεραπεία, αν και πολλοί κλινικοί ιατροί θα χορηγήσουν τοπική θεραπεία για την ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη μείωση της μάζας των οργανισμών που πρέπει να αντιμετωπίσει το βρέφος. Αντίθετα, στο πρόωρο βρέφος που ζυγίζει λιγότερο από 1500 γραμμάρια και σε οποιοδήποτε βρέφος με αναπνευστικά συμπτώματα που υποδηλώνουν εισρόφηση και πνευμονία, η θνησιμότητα είναι υψηλή, εκτός αν χορηγηθεί συστηματική θεραπεία.

Η βλεννογονοδερματική λοίμωξη (στοματίτιδα ή μονιλίαση στην περιοχή της πάνας) είναι η πιο πιθανή λοίμωξη μετά τη γέννηση, καθότι παρατηρείται στο 4% έως 6% των νεογνών και εκδηλώνεται ακόμα και εντός 4-5 ημερών μετά τη γέννηση, αν και κορυφώνεται στους 3-4 μήνες. Η στοματίτιδα εκδηλώνεται ως λευκές ψευδομεμβρανώδεις πλάκες στον στοματοφάρυγγα ή στον οπίσθιο φάρυγγα, ενώ η δερματίτιδα της πάνας (παράτριμμα) παράγει μια ερυθματώδη, φολιδωτή βλάβη με δορυφορικές βλατίδες ή φλύκταινες στις παρατριμματικές περιοχές. Οι τελευταίες μπορεί να μολύνονται επανειλημμένα από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Η θεραπεία στις περιοχές αυτές είναι τοπική. Μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος νυστατίνη για τη θεραπεία της στοματίτιδας. Το ιώδες της γεντιανής δρα εξίσου αποτελεσματικά, αλλά η τάση του να λεκιάζει το καθιστά λιγότερο δημοφιλές. Για τις δερματικές βλάβες, η τοπική νυστατίνη μόνη της λειτουργεί καλά, αν και περιστασιακά πρέπει να συνδυάζεται με νυστατίνη από το στόμα για να μειωθεί η δεξαμενή του γαστρεντερικού σωλήνα και να αποφευχθεί η διαρροή της στη βουβωνική χώρα. Μόλις το εξάνθημα αρχίσει να εξαπλώνεται πέρα από τη συνήθη περιοχή στην πάνα, θα πρέπει να χορηγηθεί συστηματική θεραπεία.

Η διηθητική καντιντίαση αποτελεί μείζονα αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε βρέφη βάρους μικρότερου των 1000 g. Η επίπτωση στα μαιευτήρια κυμαίνεται από 2% έως 28%.<sup>52</sup> Η συστηματική νόσος σε αυτά τα βρέφη, σε αντίθεση με τους ενήλικες, έχει ως αποτέλεσμα πολλαπλές εστίες λοίμωξης. Η έναρξη καθυστερεί και συνήθως συμβαίνει μετά από αρκετές εβδομάδες ζωής. Η διάρκεια της καντινταϊμίας, ακόμη και με θεραπεία, είναι κατά μέσο όρο 7 ημέρες. Τα περισσότερα βρέφη έχουν πολλαπλά θετικά αποτελέσματα καλλιέργειας αίματος και το 10% εμφανίζει καντιντίαση για περισσότερο από 14 ημέρες.<sup>48,53</sup>

Τα βρέφη εμφανίζουν πλήθος σημείων και συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένων, κατά σειρά συχνότητας, της επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας, της άπνοιας και της βραδυκαρδίας, της υπεργλυκαιμίας, μιας νόσου που μοιάζει με νεκρωτική εντεροκολίτιδα χωρίς πνευμάτωση εντέρου, της προσβολής του δέρματος, της αστάθειας της θερμοκρασίας και της υπότασης.<sup>54</sup> Η μηνιγγίτιδα, που κάποτε παρατηρούταν στα μισά βρέφη με συστηματική καντιντίαση, εμφανίζεται τώρα μόνο στο 5% έως 9%,<sup>48,55</sup> πιθανώς λόγω της πιο επιθετικής διάγνωσης

και θεραπείας. Περίπου τα μισά από τα βρέφη με μηνιγγίτιδα θα έχουν αρνητικά αποτελέσματα καλλιέργειας αίματος και τα μισά θα έχουν φυσιολογικά ευρήματα από το ENY.<sup>51,55</sup> Η ενδοφθαλμίτιδα, που κάποτε παρατηρούνταν στα μισά βρέφη, είναι πλέον σχετικά σπάνια, καθώς προσβάλλει λιγότερο από το 1%.<sup>56,57</sup> Η πρόγνωση είναι εξαιρετική εάν η λοίμωξη αντιμετωπιστεί κατάλληλα. Ωστόσο, η μυκητιασική σήψη σε βρέφη με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας.<sup>58,59</sup> Η ενδοκαρδίτιδα, η οποία μπορεί να αποτελεί πηγή μολυσμένων θρομβοεμβόλων, σχετίζεται με την παρουσία κεντρικών φλεβικών καθετήρων. Η πρόγνωση για την οστεοαρθρίτιδα ή την οστεομυελίτιδα είναι επίσης καλή εφόσον ληφθεί θεραπεία. Οι δερματικές εκδηλώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν γενικευμένο ερύθημα ή υποδόρια αποστήματα. Τα βρέφη μπορεί να είναι ουδετεροπενικά ή να εμφανίζουν ακραία λευκοκυττάρωση. Η εμμένουσα θρομβοπενία αποτελεί συχνά ένδειξη ενεργούς νόσου. Η πνευμονίτιδα εκδηλώνεται με επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας και εικόνα που μοιάζει με βρογχοπνευμονική δυσπλασία στην ακτινογραφία θώρακα. Άλλα βρέφη μπορεί να αναπτύξουν κοιλιακή διάταση, θετικά για λανθάνουσα αιμορραγία κόπρανα και δυσανεξία στη σίτιση, αλλά όχι πνευμάτωση του εντέρου. Λίγα θα παρουσιάσουν ηπατικά αποστήματα, διάρροια ή διάτρηση. Η θνησιμότητα είναι εξαιρετικά υψηλή στα βρέφη με καντιντιασική περιτονίτιδα. Συμμετοχή του ουροποιητικού συστήματος ανευρίσκεται σε πάνω από τα μισά βρέφη με συστηματική καντιντίαση και κυμαίνεται σε βαρύτητα από λοίμωξη της ουροδόχου κύστης, έως νεφρικά αποστήματα, νέκρωση των νεφρικών θηλών ή μυκήτωμα στη νεφρική πύελο, που πιθανόν να γίνει αντιληπτό ως μάζα στην οσφύ. Η νόσος του ουροποιητικού συστήματος μπορεί να είναι κλινικώς σιωπηλή ή να εκδηλωθεί με υπέρταση ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια με oligουρία ή ανουρία. Η θνητότητα κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 20% και 50%, ενώ στα βρέφη με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης επέρχεται θάνατος ή αναπηρία στο 73% των περιπτώσεων.<sup>48</sup> Σε σύγκριση με αντίστοιχους ηλικιακά μάρτυρες, παρατηρείται υψηλότερη επίπτωση περικοιλιακής λευκομαλακίας, χρόνιας πνευμονοπάθειας (chronic lung disease, CLD), σοβαρής αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας και δυσμενούς νευρολογικής έκβασης σε διορθωμένη ηλικία 2 ετών.<sup>60</sup>

Τα είδη κάντιντας αναπτύσσονται εύκολα σε καλλιέργειες αίματος ή ούρων ή σε δείγματα από άλλες υπό φυσιολογικές συνθήκες στείρες περιοχές και οι ζυμομύκητες ή οι υφές μπορούν να παρατηρηθούν και στην ανάλυση ούρων. Δεδομένης της τάσης για διασπορά, ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε υπερηχογράφημα των νεφρών, υπερηχοκαρδιογράφημα και εξέταση του αμφιβληστροειδούς. Οι μυκητιασικές χρώσεις δερματικών αποξεσμάτων μπορεί να φανούν χρήσιμες. Η γενική αίματος και τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης μπορεί να δώσουν

έμμεσες ενδείξεις της παρουσίας λοίμωξης. Επιβάλλεται να διενεργηθεί οσφυονοτιαία παρακέντηση, εάν το βρέφος είναι αρκετά σταθερό ώστε να ανεχτεί τη διαδικασία, και να σταλεί καλλιέργεια, χρώση κατά Gram και κυτταρολογική ανάλυση του ENY. Γενικά, είναι σημαντικό να διατηρείται υψηλός δείκτης υποψίας.

Θα πρέπει επίσης να εξετάζεται το ενδεχόμενο αφαίρεσης των πιθανώς επιμολυσμένων ιατρικών συσκευών, ιδίως των κεντρικών ενδαγγειακών καθετήρων. Η αμφοτερικίνη Β αποτελεί εδώ και χρόνια βασική αντιμυκητιασική θεραπεία, αν και κυκλοφορούν και πολλοί άλλοι νεότεροι φαρμακευτικοί παράγοντες. Δεν υπάρχουν παρά ελάχιστα δεδομένα που να υποδεικνύουν τα πλεονεκτήματα του ενός φαρμάκου έναντι του άλλου, αλλά ούτε και στοιχεία για την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα, τις δόσεις ή τη διάρκεια της θεραπείας. Η διεισδυση της αμφοτερικίνης Β στο ENY, αν και καλύτερη από ό,τι στους ενήλικες, ποικίλλει ευρέως. Αυτό έχει οδηγήσει μερικούς να προτείνουν τη χρήση της 5-φθοριοκυτοσίνης ή της φλουκοναζόλης, που και οι δύο έχουν καλή διεισδυση στο ENY, σε συνδυασμό με την αμφοτερικίνη Β. Άλλοι έχουν αντιμετωπίσει επιτυχώς τη μηνιγγίτιδα μόνο με αμφοτερικίνη Β. Υπάρχουν τρία λιπιδικά σκευάσματα εγκεκριμένα από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ για χρήση σε ενήλικες: το λιπιδικό σύμπλεγμα αμφοτερικίνης Β και η λιποσωμαϊκή αμφοτερικίνη Β (AmBisome). Επειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν υψηλότερες δόσεις χωρίς τοξικότητα, τα σκευάσματα αυτά πιθανώς να είναι κατάλληλα για το βρέφος με νεφρική νόσο ή σοβαρή νεφροτοξικότητα.<sup>61-63</sup> Μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι η φλουκοναζόλη είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της διθητικής νόσου σε νεογνά και ισοδύναμη αξίας με τη θεραπεία με αμφοτερικίνη Β.<sup>64,65</sup> Δυστυχώς, η αντοχή ορισμένων ειδών *Candida*, όπως η *Candida glabrata* και η *Candida krusei*, στη φλουκοναζόλη αυξάνεται. Η μονοθεραπεία με φλουκοναζόλη συνιστάται στα νεογνά μόνο μετά την ταυτοποίηση του μυκητιασικού οργανισμού και τον προσδιορισμό της ευαισθησίας του. Οι εχινοκανδίνες είναι μια νεότερη κατηγορία αντιμυκητιασικών φαρμάκων που είναι μυκητοκτόνα έναντι των περισσότερων ειδών κάντινας. Η πλέον πρόσφατη βιβλιογραφία υποστηρίζει την ασφάλεια της χρήσης αυτής της κατηγορίας αντιμυκητιασικών στο νεογνικό πληθυσμό. Η κασποφουγγική και η μикаφουγγική έχουν μελετηθεί στο νεογνικό πληθυσμό και μελέτες παρατήρησης δείχνουν κλινική αποτελεσματικότητα και καλή ανοχή μεταξύ αυτών των βαρέως πασχόντων ασθενών.<sup>66</sup> Οι νεότερες τριαζόλες δεύτερης γενιάς, όπως η βορικοναζόλη, η ποσακοναζόλη και η ισαβουκοναζόλη, έχουν ευρύ φάσμα δράσης έναντι κλινικά σημαντικών ζυμομυκήτων. Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής αυτών των φαρμάκων σε βρέφη και, επομένως, δεν συνιστάται η χρήση τους μέχρι να ολο-

κληρωθούν περισσότερες μελέτες.<sup>67</sup>

Η πρόληψη είναι σαφώς η καλύτερη θεραπεία για τη νεογνική συστηματική καντιντίαση, αν και αυτό είναι ένα θέμα γύρω από το οποίο υπάρχουν σημαντικές διαφονίες. Η θεραπεία των μητρικών καντιντιασικών λοιμώξεων ενδέχεται να περιορίσει την κάθετη μετάδοση στο νεογνό. Η πρόληψη της οριζόντιας μετάδοσης είναι πιο δύσκολη. Ακόμη και μετά από πλύσιμο των χεριών, εξακολουθεί να ανευρίσκεται *C. albicans* στα χέρια του υγειονομικού προσωπικού.<sup>68</sup> Η αφαίρεση των τεχνητών νυχιών μπορεί να βοηθήσει. Η ιδιαίτερη προσοχή στις κεντρικές γραμμές είναι ωφέλιμη, όπως και ο περιορισμός της έκθεσης σε φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο νόσου. Δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τη προφυλακτική χορήγηση φλουκοναζόλης. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει μείωση του αποικισμού, της διεισδυτικής νόσου και της θνησιμότητας.<sup>69-73</sup> Τέλος, παραμένει η ανησυχία σχετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης ανθεκτικότητας. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση τριών μελετών που περιελάμβαναν πάνω από 1600 βρέφη διαπίστωσε μείωση του κινδύνου διεισδυτικής μυκητιασικής λοίμωξης σε βρέφη με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης όταν χορηγούταν από του στόματος/τοπική μη απορροφούμενη αντιμυκητιασική προφύλαξη, αλλά προειδοποίησε για τις σημαντικές μεθοδολογικές αδυναμίες των μέχρι σήμερα διαθέσιμων μελετών.<sup>74</sup> Επίσης, μια πρόσφατη κλινική δοκιμή που συνέκρινε την από του στόματος προφύλαξη με φλουκοναζόλη και νυστατίνη χρειάστηκε να διακοπεί πρόωμα λόγω της σημαντικής αύξησης των θανάτων που δεν σχετιζόνταν με μυκητιασικές λοιμώξεις μεταξύ των βρεφών που έλαβαν θεραπεία με νυστατίνη.<sup>75</sup> Υπάρχουν αναφορές για αυξημένη αντοχή στα αντιμυκητιασικά μεταξύ βρεφών με λοίμωξη από *C. parapsilosis*, μια ολοένα και συχνότερα απαντώμενη μορφή καντιντίασης.<sup>76,77</sup>

### Πολυανθεκτικοί στα φάρμακα Gram αρνητικοί παθογόνοι μικροοργανισμοί

Οι Gram αρνητικοί βάκιλλοι που ευθύνονται για τη νεογνική LOS περιλαμβάνουν κυρίως τα *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.* και *Pseudomonas sp.* Η χρήση αντιμικροβιακής θεραπείας ευρέος φάσματος τις τελευταίες δεκαετίες έχει συμβάλλει στη γενικότερη αύξηση των πολυανθεκτικών στα φάρμακα Gram αρνητικών παθογόνων (multi-drug-resistant gram-negative pathogens, MDRGN). Αυτοί οι οργανισμοί ευθύνονται για το 20% περίπου των περιπτώσεων βακτηριαμίας και η θνητότητά τους στα νεογνά είναι 2,8 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τα μη ανθεκτικά στελέχη.<sup>78</sup> Αυτά τα ανθεκτικά στελέχη μπορεί να μεταδοθούν από τη μητέρα κατά τη διάρκεια του τοκετού, ιδίως σε έδαφος παρατεταμένης ρήξης των μεμβρανών, κατά τη διάρκεια της άμεσης φροντίδας ή έμμεσα μέσω επαφής μετά τον τοκετό. Η νοσοκομειακή μετάδοση αυτών των ανθεκτικών παθογόνων συμ-

βαίνει εύκολα λόγω της παρατεταμένης επιβίωσης στα χέρια των επαγγελματιών υγείας, στις ιατρικές συσκευές, στους νεροχύτες και γενικά στις άψυχες επιφάνειες. Οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να μεταδοθούν στα πρόωρα νεογνά μέσω του νοσοκομειακού περιβάλλοντος, του μηχανικού αερισμού, των αγγειακών καθετήρων, της χορήγησης μητρικού γάλακτος ή φόρμουλας, της φροντίδας του δέρματος ή μιας χειρουργικής επέμβασης. Η επιλογή της εμπειρικής θεραπείας πρώτης γραμμής για την σήψη πρώιμης και όνιμης έναρξης είναι κρίσιμη και θα πρέπει να τροποποιείται ανάλογα με τον γνωστό αποικισμό της μονάδας υγείας με παθογόνα MDRGN. Τα βρέφη με γνωστή λοίμωξη ή αποικισμό με πολυανθεκτικά παθογόνα θα πρέπει να διατηρούνται σε απομόνωση να μειωθεί η μετάδοση σε άλλα βρέφη.<sup>79</sup>

### Γονοκοκκικές λοιμώξεις

Η *Neisseria gonorrhoeae* είναι συχνά ασυμπτωματική στις γυναίκες και επομένως μπορεί να μεταδοθεί εν αγνοία τους στα νεογνά. Δείγματα ενδοτραχηλικού υλικού πρέπει να αποστέλλονται από όλες τις εγκύους στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και, για τις γυναίκες υψηλού κινδύνου, πρέπει να διενεργείται δεύτερη καλλιέργεια στα τέλη του τρίτου τριμήνου. Η γονοκοκκική λοίμωξη, είτε υπάρχουν είτε όχι εμφανή κλινικά συμπτώματα, μπορεί να προκαλέσει κολπίτιδα, τραχηλίτιδα, σαλπινγίτιδα και φλεγμονώδη νόσο της πυέλου. Οι καταστάσεις αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα άμεσα με τη μόλυνση του νεογνού ή έμμεσα με την πρόκληση ενός πρόωρου τοκετού και τις επακόλουθες επιπλοκές του.

Η πιο συχνή εκδήλωση νεογνικής λοίμωξης είναι η οφθαλμία νεογνών, μια σοβαρή βακτηριακή οφθαλμική λοίμωξη. Πριν από τη συνήθη χρήση νιτρικού αργύρου, τετρακυκλίνης ή ερυθρομυκίνης ως τοπικών οφθαλμικών σκευασμάτων, ένα βρέφος που γεννιόταν από μητέρα με ενδοτραχηλική λοίμωξη από *N. gonorrhoeae* είχε περίπου 30% πιθανότητα να αναπτύξει οφθαλμική νόσο. Ένα πρόωρο βρέφος ή ένα βρέφος που γεννήθηκε μετά από παρατεταμένη ρήξη των εμβρυϊκών μεμβρανών διατρέχει ακόμη μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξει λοίμωξη. Τα σημάδια της λοίμωξης εκδηλώνονται συνήθως στις 48 έως 96 ώρες ζωής, αλλά μπορεί να εμφανιστούν και μέσα σε λίγες ώρες. Κλασικά, το βρέφος παρουσιάζει αμφοτερόπλευρο οίδημα βλεφάρων, οίδημα επιπεφυκότα και πυώδες έκκριμα. Χωρίς θεραπεία, η λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη βλάβη του κερατοειδούς και σε πανοφθαλμίτιδα με απώλεια της όρασης.

Σπάνια, διάχυτη λοίμωξη με *N. gonorrhoeae* μπορεί να εμφανιστεί σε νεογνά μετά από βακτηριαμία. Η πλειονότητα των συστηματικά μολυσμένων βρεφών στις ΗΠΑ γεννιέται από μητέρες που δεν ελέγχθηκαν επαρκώς και έχουν ασυμπτωματική λοίμωξη. Η πιο συχνή εκδήλωση της διάχυτης νεογνικής λοίμωξης από *N. gonorrhoeae* είναι

η πυογενής πολυαρθρίτιδα. Το βρέφος μπορεί να εμφανίσει ψευδοπαράλυση του προσβεβλημένου άκρου. Ακόμη και σε διάχυτη νόσο, σπάνια έχει αναφερθεί μηνιγγίτιδα. Είναι ενδιαφέρον ότι οι χαρακτηριστικές δερματικές εκδηλώσεις της διάχυτης λοίμωξης από *N. gonorrhoeae* που παρατηρούνται στους ενήλικες δεν είναι συχνές στα βακτηριαμικά βρέφη. Αυτό που μπορεί να παρατηρηθεί είναι τοπικές κυτταρίτιδες σε περιοχές λύσης της συνέχειας του δέρματος. Στις ΗΠΑ, τα περισσότερα συστηματικά μολυσμένα βρέφη δεν εμφανίζουν οφθαλμική νόσο, λόγω της καθολικής χρήσης τοπικής προφύλαξης. Η διάγνωση της λοίμωξης σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος επιτυγχάνεται καλύτερα με χρώση κατά Gram και καλλιέργεια πυώδους υλικού σε κατάλληλα μέσα.

Η πρόληψη της νεογνικής λοίμωξης επιτυγχάνεται με τον κατάλληλο προληπτικό έλεγχο των εγκύων, τη θεραπεία των μολυσμένων γυναικών και την καθολική οφθαλμική προφύλαξη. Οι έγκυοι στις οποίες διαπιστώνεται λοίμωξη από *N. gonorrhoeae* πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες του CDC (διαθέσιμες στη διεύθυνση [cdc.gov](http://cdc.gov)). Η καθολική οφθαλμική προφύλαξη προλαμβάνει αποτελεσματικά την οφθαλμική νόσο σε ποσοστό άνω του 95% των βρεφών που γεννιούνται από μολυσμένες μητέρες. Ωστόσο, όπως προαναφέρθηκε, η τοπική θεραπεία δεν προλαμβάνει τη συστηματική νόσο. Τα βρέφη που γεννιούνται από μητέρες με γνωστή λοίμωξη από *N. gonorrhoeae* θα πρέπει να λαμβάνουν τη συνήθη οφθαλμική προφύλαξη και μία εφάπαξ δόση 125 mg ενδοφλέβιας ή ενδομυϊκής κεφτριαξόνης. Σε πρόωρα ή βρέφη με χαμηλό βάρος γέννησης, η δόση θα πρέπει να είναι 25 mg έως 50 mg/kg, με μέγιστη δόση τα 125 mg.

Από κάθε βρέφος με υποψία λοίμωξης θα πρέπει να λαμβάνονται καλλιέργειες αίματος και ENY, καθώς και δείγματα από τυχόν εξίδρωμα: οφθαλμικό, αρθρικό ή δερματικό απόστημα. Τα περισσότερα βρέφη χρειάζονται νοσηλεία για σωστή αξιολόγηση και η θεραπεία. Η νεογνική οφθαλμία από γονόκοκκο θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με εφάπαξ δόση ενδοφλέβιας ή ενδομυϊκής κεφτριαξόνης σε δόση 25 έως 50 mg/kg, μέχρι μια μέγιστη δόση των 125 mg. Επιπλέον, οι οφθαλμοί των βρεφών θα πρέπει να εκπλένονται συχνά με φυσιολογικό ορό μέχρι να υποχωρήσουν οι εκκρίσεις. Η τοπική θεραπεία από μόνη της δεν επαρκεί για την αντιμετώπιση μιας εγκατεστημένης λοίμωξης, ενώ είναι και περιττή όταν χορηγείται συστηματική θεραπεία. Σε βρέφη με βακτηριαμία ή σηπτική αρθρίτιδα, θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία με κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη για 7 ημέρες. Εάν οι καλλιέργειες του ENY είναι θετικές, η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να φτάνει τις 10 έως 14 ημέρες.<sup>80</sup>

Κάθε βρέφος με τεκμηριωμένη γονοκοκκική νόσο θα πρέπει επίσης να αξιολογείται για άλλες συχνές σεξουαλικά μεταδιδόμενες νόσους, όπως σύφιλη, λοίμωξη από *Chlamydia trachomatis*, λοίμωξη από HIV και ηπατίτιδα Β.

## Λοίμωξη από *Chlamydia trachomatis*

Το *C. trachomatis* είναι ένα υποχρεωτικά ενδοκυτταρικό βακτήριο. Η λοίμωξη από *C. trachomatis* είναι η πιο συχνή σεξουαλικά μεταδιδόμενη ασθένεια στις ΗΠΑ. Ο υψηλός επιπολασμός της μητρικής λοίμωξης, σε συνδυασμό με την αναποτελεσματικότητα των τοπικών παραγόντων που συνιστώνται ως καθολική οφθαλμική προφύλαξη για τα νεογνά, καθιστά το *C. trachomatis* την πιο κοινή αιτία οφθαλμίας νεογνών. Από τους τουλάχιστον 18 ταυτοποιημένους ορότυπους, ένας μικρός αριθμός ευθύνεται για την πλειονότητα των λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων στις γυναίκες και, κατά συνέπεια, στα νεογνά. Η μετάδοση γίνεται κυρίως από μολυσμένες γεννητικές εκκρίσεις, αλλά έχει αναφερθεί και σε βρέφη που γεννήθηκαν με καισαρική τομή από μητέρες με άθικτες μεμβράνες. Η πιθανότητα μετάδοσης στα βρέφη που γεννιούνται από μητέρες με μη θεραπευμένη λοίμωξη είναι 50%, με τον ρινοφάρυγγα να είναι η πιο συχνή περιοχή αποικισμού. Εφόσον αποικιστούν, τα βρέφη έχουν 25% έως 50% πιθανότητα να αναπτύξουν επιπεφυκίτιδα και 5% ως 20% πιθανότητα να αναπτύξουν πνευμονία.

Η επιπεφυκίτιδα εμφανίζεται συνήθως εντός λίγων ημερών έως εβδομάδων μετά τη γέννηση, αλλά ο χρόνος εκδήλωσης της λοίμωξης δεν μπορεί να διακρίνει αξιόπιστα τη λοίμωξη από *C. trachomatis* από τη γονοκοκκική νόσο. Τα συμπτώματα τείνουν να είναι παρόμοια, αν και ηπιότερα από εκείνα που παρατηρούνται στη γονοκοκκική νόσο: οίδημα των βλεφάρων, ερύθημα και πυώδες εξίδρωμα. Η θεραπεία έχει ως αποτέλεσμα την υποχώρηση των συμπτωμάτων εντός 1 έως 2 εβδομάδων, χωρίς μόνιμα επακόλουθα. Η αθεράπευτη λοίμωξη ή η ανεπαρκής θεραπεία μπορεί να οδηγήσουν σε συμπτώματα για διάστημα έως και ενός έτους, με κίνδυνο δημιουργίας ουλής του επιπεφυκότα ή σχηματισμού ινοαγγειώδους ιστού (micropannus). Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με καλλιέργεια κυττάρων από δείγματα επιπεφυκότα. Η εξέταση βασίζεται στη συλλογή επιθηλιακών κυττάρων, επειδή το *C. trachomatis* είναι ενδοκυττάριο παθογόνο. Θα πρέπει να γίνεται διαβούλευση με μικροβιολόγο του νοσοκομείου ή λοιμωξιολόγο για τον καθορισμό των καταλληλότερων μεθόδων συλλογής και μέσων καλλιέργειας. Η χρώση θα αποκαλύψει ενδοκυττάρια έγκλειστα σε περισσότερο από το 90% των οφθαλμικών δειγμάτων νεογνών και η λοίμωξη από *C. Trachomatis* επιβεβαιώνεται με χρώση με ειδικά για το είδος μονοκλωνικά αντισώματα.

Η πνευμονία που προκαλείται από *C. trachomatis* συνήθως εκδηλώνεται από την ύστερη νεογνική περίοδο έως τους πρώτους 4 μήνες της ζωής με μια ήπιας έως μέτριας βαρύτητας αναπνευστική νόσο που χαρακτηρίζεται από επίμονο κοφτό (“στακάτο”) βήχα, ταχύπνοια και ρινική συμφόρηση χωρίς πυρετό. Η φυσική εξέταση συχνά αναδεικνύει ταχύπνοια και υγρούς ρόγχους, αλλά όχι συριγμό. Τα μισά βρέφη με πνευμονία από *C. trachomatis* έχουν ενδείξεις επιπεφυκίτιδας. Κλασικά, η

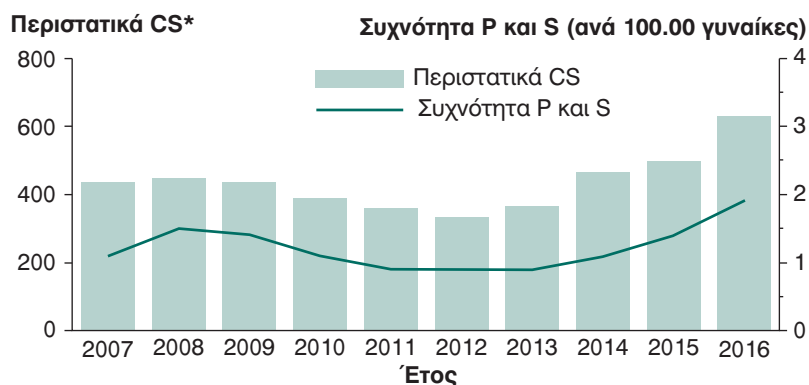
ακτινογραφία θώρακος δείχνει αμφοτερόπλευρες διάμεσες διηθήσεις με υπερδιάταση. Η διάγνωση της πνευμονίας από *C. trachomatis* τίθεται σε μεγάλο βαθμό κλινικά. Αν και σε πολλά προσβεβλημένα βρέφη, οι καλλιέργειες ρινοφάρυγγικών δειγμάτων θα είναι θετικές για τον οργανισμό, η απουσία θετικής καλλιέργειας σε δείγματα από αυτή την περιοχή δεν αποκλείει την πιθανότητα το *C. trachomatis* να είναι το υπεύθυνο παθογόνο. Η αύξηση της ειδικής για το *C. trachomatis* ανοσοσφαιρίνης M (IgM) σε τίτλο 1:32 ή υψηλότερο είναι διαγνωστική, αλλά αυτή η εξέταση δεν είναι πάντα εύκολα ή γρήγορα διαθέσιμη. Είναι ενδιαφέρον ότι τα επίπεδα IgM δεν αυξάνονται συνήθως σε μολυσμένα βρέφη με μεμονωμένη οφθαλμική νόσο.

Τα βρέφη με χλαμυδιακή επιπεφυκίτιδα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με από του στόματος ερυθρομυκίνη, 50 mg/kg/ημέρα διαιρεμένη σε τέσσερις δόσεις για 14 ημέρες ή αζιθρομυκίνη 20 mg/kg σε μία δόση ημερησίως για 3 ημέρες. Η πνευμονία μπορεί να αντιμετωπιστεί με ερυθρομυκίνη με τον ίδιο τρόπο όπως η οφθαλμική νόσος ή μπορεί να αντιμετωπιστεί με αζιθρομυκίνη 20 mg/kg/ημέρα για 5 ημέρες. Εκτός της περιόδου αμέσως μετά τη γέννηση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σουλφοναμίδες εάν το βρέφος δεν μπορεί να ανεχθεί τη θεραπεία με ερυθρομυκίνη. Έως και το 20% των θεραπευμένων βρεφών θα χρειαστούν ένα δεύτερο κύκλο αντιβίωσης. Σε βρέφη ηλικίας μικρότερης των 6 εβδομάδων, η θεραπεία με ερυθρομυκίνη έχει συσχετιστεί με υπερτροφική πλωρική στένωση. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (AAP) συνεχίζει να συστήνει τη θεραπεία των νεογνών με χλαμυδιακή νόσο με ερυθρομυκίνη, εν αναμονή περαιτέρω μελετών για άλλους δυνητικά αποτελεσματικούς παράγοντες και περαιτέρω ανάλυσης της συσχέτισης μεταξύ ερυθρομυκίνης και πλωρικής στένωσης.<sup>81</sup> Εάν τα νεογνά υποβάλλονται σε θεραπεία με ερυθρομυκίνη, ο ιατρός θα πρέπει να ενημερώνει τους γονείς για τη συσχέτιση αυτή και τα προειδοποιητικά της σημεία.

Οι προσπάθειες πρόληψης της νόσου στοχεύουν στον έλεγχο όλων των εγκύων, στη θεραπεία όσων έχουν μολυνθεί και στην τεκμηρίωση της ίασης. Παρά την υψηλή πιθανότητα νεογνικής λοίμωξης των βρεφών που γεννιούνται από μη θεραπευμένες ή ανεπαρκώς θεραπευμένες μητέρες, δεν συνιστάται η συνήθης χρήση συστηματικής θεραπείας με ερυθρομυκίνη για τα εκτεθειμένα βρέφη, δεδομένης της συσχέτισης του φαρμάκου με την υπερτροφική πλωρική στένωση. Η νόσος από *C. trachomatis*, όπως αναφέρθηκε, γενικά δεν συνδέεται με σημαντική νοσηρότητα ή θνητότητα. Τα βρέφη πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία λοίμωξης και να υποβάλλονται σε θεραπεία εάν αυτά βρεθούν.

## Σύφιλη

Μετά τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο, ο αριθμός των περιπτώσεων επίκτητης και, κατά συνέπεια, συγγενούς σύφιλης



**Εικ. 13.2** Αναφερόμενα κρούσματα ανά έτος γέννησης και συχνότητα πρωτογενούς (primary-P) και δευτερογενούς (secondary-S) σύφιλης μεταξύ των γυναικών στις Ηνωμένες Πολιτείες, 2007-2016. \*CS, συγγενής σύφιλη. Από Centers of Disease and Control and Prevention. *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2016*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2017.

στις ΗΠΑ μειώθηκε σταθερά μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1980 και τις αρχές της δεκαετίας του 1990, όταν και σημειώθηκε μια επιδημία. Η επιδημία αυτή συνέπεσε με την αύξηση της συχνότητας της λοίμωξης από τον ιό HIV, της χρήσης κρακ κοκαΐνης και των κοινωνικών ανισοτήτων. Κατά την περίοδο 2000-2016, η αύξηση της πρωτογενούς και δευτερογενούς σύφιλης αποδόθηκε στην αύξηση των κρουσμάτων μεταξύ ανδρών, και συγκεκριμένα ανδρών που κάνουν σεξ με άνδρες. Μέχρι το 1998, τα επιθετικά μέτρα δημόσιας υγείας οδήγησαν σε μείωση των κρουσμάτων συγγενούς σύφιλης στις ΗΠΑ σε χαμηλά επίπεδα, κάτω των 500 κρουσμάτων ετησίως, έως το 2013, οπότε και παρατηρήθηκε μια αύξηση, η οποία ακολουθήθηκε από μια συνεχή ανοδική πορεία (Εικόνα 13.2).<sup>82</sup> Το 2013 σημειώθηκε η πρώτη αύξηση στη συχνότητα της συγγενούς σύφιλης από το 2008. Κατά την περίοδο 2013-2014, η συχνότητα αυξήθηκε κατά 27,2%, το 2014-2015 αυξήθηκε κατά 6%, ενώ το 2015-2016 αυξήθηκε εκ νέου κατά 27,6%.

Ο αιτιολογικός παράγοντας, η ωχρά σπειροχάιτη (*Treponema pallidum*), μπορεί να διασχίσει τον πλακούντα οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε σταδίου της μητρικής νόσου. Μεταξύ των πρόσφατα μολυσμένων γυναικών, το 40% των κυήσεων καταλήγει σε θνησιγένεια, αυτόματη αποβολή ή περιγεννητικό θάνατο. Οι γυναίκες με μη θεραπευμένη πρωτογενή ή δευτερογενή σύφιλη έχουν 60% έως 90% πιθανότητα να μεταδώσουν τη λοίμωξη στο έμβryo. Γυναίκες με πρώιμη λανθάνουσα και όψιμη λανθάνουσα λοίμωξη έχουν 40% και 8% πιθανότητα μετάδοσης, αντίστοιχα.

Εξ ορισμού, η συγγενής σύφιλη είναι μια αιματογενώς μεταδιδόμενη λοίμωξη και επομένως δεν παρουσιάζει πρωτογενές στάδιο. Περισσότερα από τα μισά από τα μολυσμένα νεογνά είναι ασυμπτωματικά κατά τη γέννηση.

Συμβατικά, η λοίμωξη που ανιχνεύεται πριν από την ηλικία των 2 ετών σε ένα παιδί αναφέρεται ως πρώιμη νόσος, ενώ η λοίμωξη που διαπιστώνεται μετά την ηλικία των 2 ετών ταξινομείται ως όψιμη νόσος. Η πρώιμη νόσος εκδηλώνεται συνήθως πριν από την ηλικία των 3 μηνών.

Όταν εμφανίζονται συμπτώματα, τα μολυσμένα βρέφη εκδηλώνουν πολυοργανική προσβολή, που συνάδει με την αιματογενή διασπορά της λοίμωξης. Τα νευρολογικά συμπτώματα συνήθως απουσιάζουν, ακόμη και όταν το ΕΝΥ είναι έντονα παθολογικό. Στο 50% των συμπτωματικών βρεφών και σε ποσοστό έως και 10% των ασυμπτωματικών βρεφών παρατηρείται αυξημένη πρωτεΐνη ή πλειοκυττάρωση στο ΕΝΥ. Ορισμένα βρέφη μπορεί να εμφανίσουν ψευδοπαράλυση ενός άκρου λόγω οστικής προσβολής. Οι ακτινογραφίες των μακρών οστών παρουσιάζουν ανωμαλίες στο 95% των συμπτωματικών βρεφών και στο 20% των ασυμπτωματικών.<sup>83</sup> Η χρόνια, διαβρωτική ρινόρροια της σύφιλης δεν παρατηρείται πλέον συχνά. Εάν υπάρχει, το ρινικό έκκριμα είναι ιδιαίτερα μολυσματικό. Τα έντονα συμπτωματικά βρέφη μπορεί να παρουσιάσουν αναπνευστική δυσχέρεια και πνευμονικές διηθήσεις που αναφέρονται ως *pneumonia alba* (λευκή πνευμονία). Σχεδόν όλα τα συμπτωματικά βρέφη έχουν ηπατομεγαλία, με αυξήσεις των επιπέδων αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό. Η γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια είναι επίσης συχνή. Πολλά συμπτωματικά βρέφη αναπτύσσουν ένα ερυθροματώδες, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα που γίνεται χαλκόχροο και συχνά προσβάλλει τις παλάμες και τα πέλματα. Τα βρέφη, σε αντίθεση με τα παιδιά και τους ενήλικες με δερματική προσβολή, μπορεί να αναπτύξουν φυσαλίδες ή πομφόλυγες, γνωστές ως *emphigus syphiliticus* (συφιλιτιδική πέμφιγα), που τείνουν να ρήγνυνται και περιέχουν πολυάριθμους μολυσματικούς οργανισμούς. Στην πλειονότητα των συμπτωματικών βρεφών παρατηρείται λευκοκυττάρωση, αναιμία ή θρομβοπενία.

Η νόσος όψιμης έναρξης παρατηρείται σε παιδιά ηλικίας άνω των 2 ετών. Οι οστικές δυσπλασίες που οφείλονται σε χρόνια οστεομυελίτιδα περιλαμβάνουν προπέτεια του μετώπου, κύρτωση της κνήμης (saber shins) και επιπιοειδή μύτη. Οι οδοντικές ανωμαλίες περιλαμβάνουν ανώμαλους γομφίους και οδοντωτούς, μικρούς κεντρικούς κοπτήρες που περιγράφονται κλασικά ως οδόντες του Hutchinson. Η διάμεση κερατίτιδα εκδηλώνεται ως μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη φωτοφοβία με δακρύρροια, που εμφανίζεται μετά το πέμπτο έτος της ζωής. Τα συμπτώματα αυτά ακολουθεί εντός εβδομάδων έως μηνών η αγγειακή θόλωση του κερατοειδούς, με επακόλουθη τύφλωση. Προσβολή της 8ης εγκεφαλικής συζυγίας μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, με ίλιγγο, προοδευτική απώλεια ακοής και τελικά μόνιμη κώφωση. Το υψηλό ποσοστό ασυμπτωματικών μολυσμένων νεογνών και οι καταστροφικές συνέπειες της νόσου όψιμης έναρξης υπογραμμίζουν τη σημασία του ελέγχου όλων των γυναικών στην αρχή της εγκυμοσύνης. Στις ΗΠΑ, έχει θεσπιστεί ο υποχρεωτικός ορολογικός έλεγχος όλων των γυναικών στην αρχή της προγεννητικής φροντίδας.

Η οριστική διάγνωση της σύφιλης τίθεται με μικροσκοπία σκοτεινού πεδίου και ταυτοποίηση της σπειροχαΐτης σε έκκριμα ή ιστό, ή με άμεση φθορίζουσα εξέταση αντισωμάτων σε τέτοιο υλικό. Οι εξετάσεις αυτές μπορούν να πραγματοποιηθούν στον πλακούντα ή στον ομφάλιο λώρο. Δυστυχώς, καμία από τις δύο διαδικασίες δεν είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη ή εύχρηστη. Ο ορολογικός έλεγχος διενεργείται γενικά με τη χρήση μη τρεπονημικών δοκιμασιών: με τη δοκιμασία ταχεία αντιδρασίνη πλάσματος (rapid plasma reagin, RPR) ή/και τη δοκιμασία VDRL (Venereal Disease Research Laboratory). Αυτές οι δοκιμασίες ανιχνεύουν τις ανοσοσφαιρίνες G (IgG) και IgM έναντι λιποειδών αντιγόνων του *T. pallidum*. Οι εξετάσεις αυτές, ωστόσο, δεν είναι αρκετά ειδικές ώστε να τεθεί οριστική διάγνωση. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορεί να παρατηρηθούν στην εγκυμοσύνη, επί ενδοφλέβιας χρήσης ναρκωτικών, σε διάφορες παθήσεις του συνδετικού ιστού και σε ιογενείς λοιμώξεις. Τα μη τρεπονημικά αντισώματα εμφανίζονται γενικά εντός 8 εβδομάδων από τη μόλυνση και παρατηρούνται στο 100% των ασθενών με δευτερογενή ή λανθάνουσα σύφιλη. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να προκύψουν εάν τα δείγματα ληφθούν πολύ νωρίς μετά τη μόλυνση ή εάν οι συγκεντρώσεις αντισωμάτων είναι εξαιρετικά υψηλές και προκαλούν το φαινόμενο της προζώνης. Μπορεί να πραγματοποιηθεί προσδιορισμός του τίτλου αντισωμάτων με τη χρήση διανοχικών αραιώσεων για την παροχή χρήσιμων ποσοτικών δεδομένων σχετικά με την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία. Για την παρακολούθηση του τίτλου αντισωμάτων ενός ασθενούς θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ίδια μη τρεπονημική εξέταση. Οι τίτλοι συνήθως υποτετραπλασιάζονται εντός 6 μηνών από την επιτυχή θεραπεία για πρωτογενή ή δευτερογενή λοίμωξη και τα αντισώματα είναι μη ανιχνεύσιμα μετά από ένα έτος.

Δυστυχώς, οι περισσότεροι μη θεραπευμένοι ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με συγγενή λοίμωξη, θα γίνουν οροαρνητικοί για τις μη τρεπονημικές εξετάσεις εντός 2 ετών. Μόνο η δοκιμασία VDRL έχει εγκριθεί για την ανίχνευση της λοίμωξης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.

Οι τρεπονημικές δοκιμασίες –ο έλεγχος απορρόφησης φθορίζοντων τρεπονημικών αντισωμάτων (FTA-Abs) και η δοκιμασία μικροαιμοσυγκόλλησης *T. pallidum*– είναι πιο ειδικές για το *T. pallidum* και πρέπει να διενεργούνται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της σύφιλης σε ασθενείς με θετικά αποτελέσματα στις μη τρεπονημικές δοκιμασίες. Οι εξετάσεις αυτές είναι ποιοτικές και τα αποτελέσματα παραμένουν θετικά εφ' όρου ζωής. Επομένως, δεν χρησιμοποιούνται για να διαπιστωθεί η ίαση ή η κλινική ανταπόκριση ενός ασθενούς.

Ένα βρέφος που γεννιέται από μητέρα με ιστορικό σύφιλης ή ορολογικές ενδείξεις σύφιλης θα πρέπει να υποβάλλεται στην ίδια εξέταση μη τρεπονημικών αντισωμάτων με τη μητέρα, ώστε να μπορούν να συγκριθούν οι τίτλοι. Εάν ο τίτλος της μητέρας έχει τετραπλασιαστεί, εάν ο τίτλος του βρέφους είναι τετραπλάσιος από τον τίτλο της μητέρας ή εάν το βρέφος έχει σημεία ή συμπτώματα λοίμωξης, δικαιολογείται περαιτέρω αξιολόγηση. Το αίμα του ομφάλιου λώρου δεν είναι αξιόπιστο για την ορολογική διάγνωση. Ενδείκνυται επίσης περαιτέρω αξιολόγηση όταν δεν υπάρχει τεκμηρίωση της θεραπείας της μητέρας, εάν δεν υπάρχει επαρκής ορολογικός επανέλεγχος για την αξιολόγηση της πληρότητας της θεραπείας, εάν η σύφιλη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αντιμετωπίστηκε με σχήμα χωρίς πενικιλίνη<sup>84</sup> ή εάν η θεραπεία της σύφιλης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ξεκίνησε λιγότερο από 1 μήνα πριν από τον τοκετό. Σε κάθε βρέφος με σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, μη-τρεπονημικούς τίτλους τέσσερις φορές υψηλότερους από εκείνους της μητέρας ή θετικά αποτελέσματα στην εξέταση των σωματικών υγρών με μικροσκόπηση σκοτεινού πεδίου ή με εξέταση φθορισμού, το ENY θα πρέπει να αποστέλλεται για εξέταση VDRL, μέτρηση κυττάρων και μέτρηση της συγκέντρωσης πρωτεΐνης. Επιπλέον, σε ασυμπτωματικά βρέφη που γεννιούνται από μη επαρκώς θεραπευμένες μητέρες θα πρέπει να εξετάζεται το ENY, ακόμη και αν οι μη-τρεπονημικοί τίτλοι τους είναι ίδιοι ή λιγότερο από τέσσερις φορές υψηλότεροι από τους τίτλους της μητέρας.

Κάθε βρέφος με ενδείξεις λοίμωξης, θετικά αποτελέσματα στην εξέταση του πλακούντα ή του ομφάλιου λώρου με μικροσκόπηση σκοτεινού πεδίου ή φθορίζουσα τεχνική, με τετραπλάσιο από τη μητέρα μη τρεπονημικό τίτλο αντισωμάτων ή με θετικά αποτελέσματα VDRL για το ENY θα πρέπει να λαμβάνει παρεντερική πενικιλίνη G για 10 ημέρες. Εάν η λοίμωξη δεν μπορεί να αποκλειστεί, δεν υπάρχει δυνατότητα για πλήρη αξιολόγηση ή η παρακολούθηση δεν είναι σίγουρη, το βρέφος θα πρέπει να υποβληθεί σε θεραπεία για 10 ημέρες. Ένα αρνητικό αποτέλεσμα VDRL στο ENY δεν αποκλείει τη συγγενή

νευροσύφιλη. Τυχόν πλειοκυττάρωση ή αυξημένο επίπεδο πρωτεϊνών πρέπει να θεωρούνται σημεία μόλυνσης. Στην περίπτωση ενός ασυμπτωματικού βρέφους που γεννήθηκε από μητέρα που δεν έλαβε επαρκή θεραπεία, εάν τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης, τα αποτελέσματα της εργαστηριακής αξιολόγησης, συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου του ΕΝΥ, και τα ακτινογραφικά ευρήματα είναι φυσιολογικά και αναμένεται κατάλληλη παρακολούθηση, ορισμένοι ειδικοί θα έδιναν θεραπεία με μία μόνο ενδομυϊκή δόση βενζαθινικής πενικιλίνης.

Η ΑΑΡ συνιστά τα εκτεθειμένα βρέφη να υποβάλλονται σε μη τρεπονημικές ορολογικές εξετάσεις επανέλεγχου στους 2 έως 4 μήνες, στους 6 μήνες και στους 12 μήνες μετά τη θεραπεία, ή έως ότου οι τίτλοι υποτετραπλασιαστούν ή αρνητικοποιηθούν. Οι τίτλοι αντισωμάτων θα πρέπει να έχουν αρνητικοποιηθεί έως τους 6 μήνες σε βρέφη που έχουν υποβληθεί σε επαρκή θεραπεία ή που δεν είχαν μολυνθεί αλλά είχαν αποκτήσει μητρικά αντισώματα διαπλακουντιακά. Επίμονα θετικοί τίτλοι ή αυξανόμενοι τίτλοι αποτελούν ένδειξη για πλήρη αξιολόγηση και για 10 ημέρες ενδοφλέβιας θεραπείας με πενικιλίνη G. Τα νεογνά με θετικά αποτελέσματα στις εξετάσεις VDRL του ΕΝΥ ή μη ερμηνεύσιμα αποτελέσματα του ΕΝΥ πρέπει να υποβάλλονται σε επαναληπτικές εξετάσεις του ΕΝΥ κάθε 6 μήνες μέχρι αυτές να αρνητικοποιηθούν.<sup>85</sup> Στην Εικ. 13.3 παρουσιάζεται ο αλγόριθμος για την αξιολόγηση και τη θεραπεία των νεογνών που γεννήθηκαν από μητέρες με θετικές ορολογικές εξετάσεις για σύφιλη.

## ΙΟΙ

### Συγγενής λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό

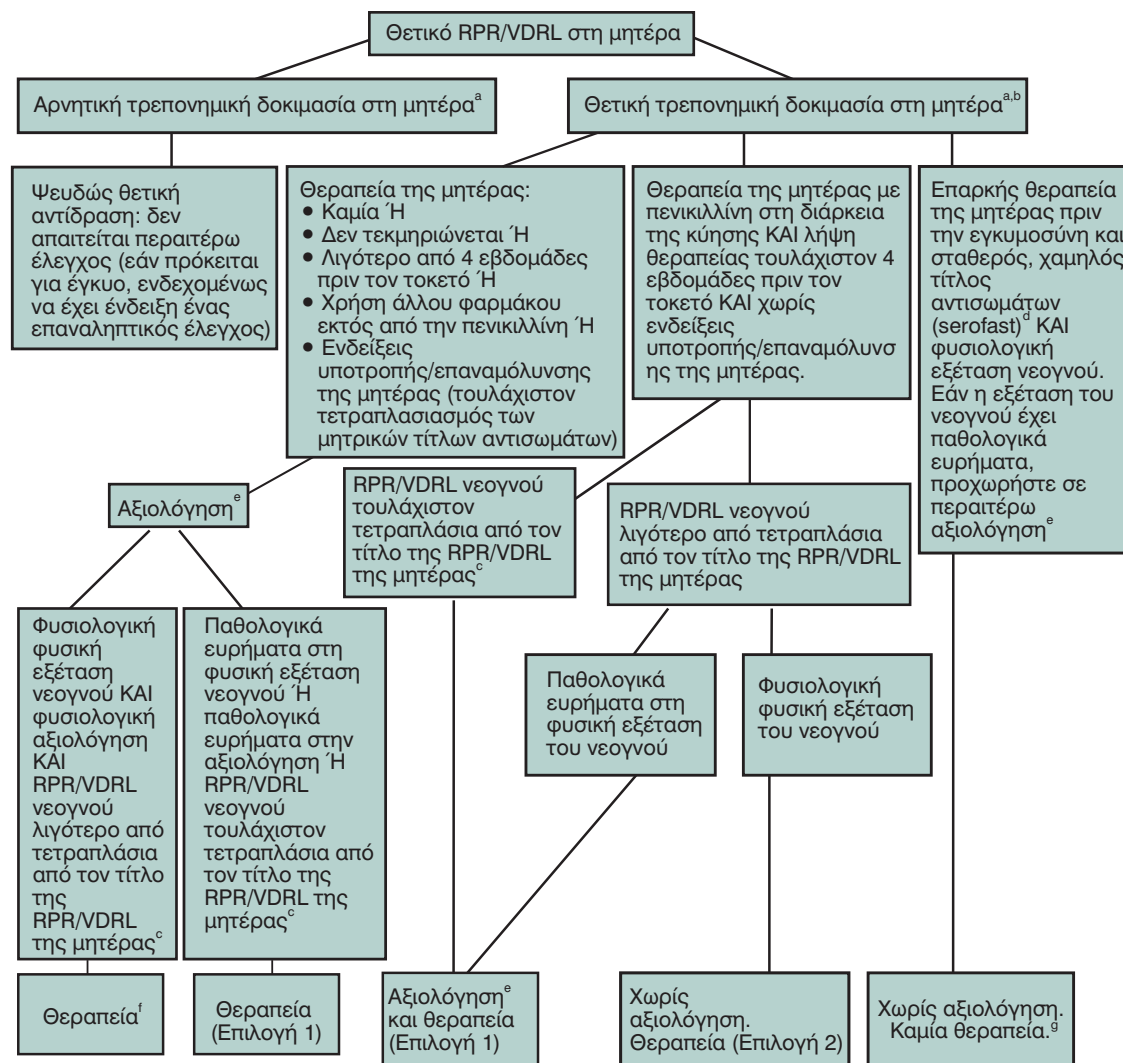
Ο κυτταρομεγαλοϊός (cytomegalovirus, CMV) είναι η συχνότερη συγγενής λοίμωξη στον άνθρωπο.<sup>86</sup> Ο ιός ενδημεί παγκοσμίως χωρίς εποχικό πρότυπο. Συνήθως, μετά από μια πρωτογενή λοίμωξη, ο ιός αποβάλλεται για εβδομάδες έως και χρόνια προτού καταστεί λανθάνων. Ο επιπολασμός της λοίμωξης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες, όπως ο συνωστισμός, ο αριθμός των παιδιών μιας μητέρας και ο αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων. Στις ΗΠΑ, η οροθετικότητα είναι πολύ υψηλότερη μεταξύ των γυναικών αφροαμερικανικής και ασιατικής καταγωγής. Μεταξύ των βρεφών στις ΗΠΑ και τη Δυτική Ευρώπη, τα ποσοστά οροθετικότητας κυμαίνονται μεταξύ 0,5% και 2%. Ωστόσο, μεταξύ των νεαρών γυναικών, τα ποσοστά οροθετικότητας είναι πολύ υψηλότερα, περίπου 50% ως 85%. Στις αναπτυσσόμενες χώρες και μεταξύ των χαμηλότερων κοινωνικο-οικονομικών στρωμάτων, τα ποσοστά οροθετικότητας στις νεαρές γυναίκες μπορεί να προσεγγίζουν το 90%. Ένας άλλος τρόπος για να εκτιμηθεί ο αντίκτυπος στη νεογνική ηλικία είναι να εξεταστούν τα ποσοστά ορομετατροπής. Στις γυναίκες της ανώτερης ή

μεσαίας τάξης στις ΗΠΑ, η ετήσια συχνότητα ορομετατροπής είναι περίπου 2%. Ο αριθμός αυτός αυξάνεται στο 6% μεταξύ των γυναικών που ανήκουν σε χαμηλότερες κοινωνικοοικονομικές τάξεις.<sup>87</sup>

Οι περισσότερες συγγενείς λοιμώξεις προκύπτουν από τη διαπλακουντιακή μετάδοση του ιού. Μια πρωτογενής μητρική λοίμωξη έχει ως αποτέλεσμα διαπλακουντιακή μετάδοση στο 30% έως 40% των περιπτώσεων. Δέκα τοις εκατό έως 15% αυτών των νεογνών θα αναπτύξουν συμπτωματική λοίμωξη. Όσο πιο αργά στην εγκυμοσύνη συμβεί η μητρική ορομετατροπή, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα νεογνικής λοίμωξης. Το 75% των νεογνών μολύνονται στο τρίτο τρίμηνο. Ωστόσο, όσο αργότερα στην εγκυμοσύνη συμβεί η λοίμωξη, τόσο μικρότερη είναι και η πιθανότητα το νεογνό να παρουσιάσει κλινικά σημαντική νόσο. Οι γυναίκες μπορεί να εμφανίσουν υποτροπιάζουσα λοίμωξη από επανενεργοποίηση ή επαναμόλυνση με διαφορετικό ιικό στέλεχος.<sup>88</sup> Σε αυτές τις περιπτώσεις, διαπλακουντιακή μετάδοση συμβαίνει σε περίπου 1% των βρεφών και, από αυτό το 1%, συμπτωματική νόσος προκαλείται μόνο στο 1%.

Η μεταγεννητική μετάδοση της λοίμωξης είναι επίσης πιθανή. Μεταξύ των γυναικών με ενεργό λοίμωξη, η μέθοδος της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (polymerase chain reaction, PCR) μπορεί να ανιχνεύσει την έκκριση του CMV στο μητρικό γάλα στο 70%-90% των γυναικών, όταν εξετάζεται το ορώδες τμήμα του γάλακτος. Περιγεννητική μετάδοση συμβαίνει στο 40% έως 60% των βρεφών που εκτίθενται σε μολυσμένο μητρικό γάλα.<sup>89</sup> Τα μολυσμένα βρέφη εκκρίνουν τον ιό συνήθως από 3 εβδομάδες έως 3 μήνες μετά τη γέννηση, αλλά αυτό μπορεί να συνεχιστεί και για διάστημα έως και ενός έτους. Η μετάδοση συμβαίνει εύκολα μεταξύ μικρών παιδιών, ιδίως σε παιδικούς σταθμούς και παρόμοιους χώρους φροντίδας, όπου ενοχοποιείται η έκθεση στο σάλιο. Η ορομετατροπή μπορεί να ανέλθει στο 15% έως 45% μεταξύ των γονέων παιδιών που πηγαίνουν σε παιδικούς σταθμούς, ενώ στους εκπαιδευτικούς το αντίστοιχο ποσοστό φτάνει το 11%. Οι επακόλουθες εγκυμοσύνες αντιπροσωπεύουν σχεδόν το ένα τέταρτο των συμπτωματικών συγγενών λοιμώξεων στις ΗΠΑ. Αντίθετα, οι εργαζόμενοι στην υγειονομική περίθαλψη δεν έχουν ποσοστό ορομετατροπής πάνω από το μέσο όρο της κοινότητας, κάτι που πιθανώς αντανακλά την τήρηση των βασικών μέτρων ατομικής προστασίας. Νοσοκομειακή μετάδοση μπορεί να προκύψει στο θάλαμο νεογνών, σχετιζόμενη με μολυσμένα χέρια των παρόχων φροντίδας ή άλλα αντικείμενα. Τέλος, η νοσοκομειακή λοίμωξη μπορεί να προκύψει από μεταγγίσεις αίματος ή αφαιματομεταγγίσεις. Οι περιπτώσεις αυτές μπορούν να μειωθούν σημαντικά με τη χρήση οροαρνητικών δοτών, τη λευκαφαίρεση και την αφαίρεση της γλυκερόλης από τα συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Σχεδόν το 90% των συγγενών λοιμώξεων είναι ασυμπτωματικές και τα βρέφη δεν παρουσιάζουν περιορισμό της ανάπτυξης ή προωρότητα. Ωστόσο, το 10% έως 15%



**Εικ. 13.3** Αλγόριθμος για την αξιολόγηση και τη θεραπεία των βρεφών που γεννιούνται από μητέρες με θετικές ορολογικές εξετάσεις για σύφιλη. FTA-ABS (Fluorescent treponemal antibody absorption), απορρόφηση φθορίζοντος τρεπονημικού αντισώματος. MHA-TP (microhemagglutination test for antibodies to *T. pallidum*), δοκιμασία μικροαιμοσυγκόλλησης για αντισώματα έναντι του *T. pallidum*. TP-EIA (*T. pallidum* enzyme immunoassay), ενζυμική ανοσοδοκιμασία για *T. pallidum*. RPR (rapid plasma reagin), ταχεία αντιδρασίνη πλάσματος. TP-PA (treponema pallidum particle agglutination), συγκόλληση σωματιδίων *Treponema pallidum*. VDRL (Venereal Disease Research Laboratory). Από American Academy of Pediatrics. Syphilis. Στο: Kimberlin DW eds. Red Book: 2015 Report of the Committee in Infectious Diseases. 30th ed. Elk Gove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015: 755–768.

<sup>a</sup>TP-PA, FTA-ABS, TP-EIA ή MHA-TP.

<sup>b</sup>Εξέταση για αντίσωμα έναντι του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Τα βρέφη μητέρων που έχουν μολυνθεί από τον ιό HIV δεν χρειάζονται διαφορετική αξιολόγηση ή θεραπεία για τη σύφιλη.

<sup>c</sup>Μια τετραπλάσια μεταβολή του τίτλου αντιστοιχεί σε μια μεταβολή δύο αραιώσεων. Για παράδειγμα, ένας τίτλος 1:64 είναι τετραπλάσιος από έναν τίτλο 1:16 και ένας τίτλος 1:4 είναι υποτετραπλάσιος από έναν τίτλο 1:16. Κατά τη σύγκριση των τίτλων, θα πρέπει να χρησιμοποιείται ο ίδιος τύπος μη τρεπονημικής εξέτασης (π.χ., εάν η αρχική εξέταση ήταν RPR, η εξέταση επανελέγχου θα πρέπει επίσης να είναι RPR).

<sup>d</sup>Οι γυναίκες που διατηρούν τίτλο VDRL 1:2 ή μικρότερο ή RPR 1:4 ή μικρότερο πέραν του 1 έτους μετά από επιτυχή θεραπεία θεωρούνται serofast (παραμονή χαμηλού τίτλου αντισωμάτων).

<sup>e</sup>Γενική αίματος (CBC) με μέτρηση αριθμού αιμοπεταλίων.

Εξέταση εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για αριθμό κυττάρων, πρωτεΐνες και ποσοτική VDRL. Άλλες εξετάσεις ανάλογα με τις κλινικές ενδείξεις (π.χ. ακτινογραφίες θώρακος, ακτινογραφίες μακρών οστών, οφθαλμολογική εξέταση, εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, νευροαπεικόνιση και ακουστική απόκριση εγκεφαλικού στελέχους).

<sup>f</sup>Θεραπεία (επιλογή 1 ή επιλογή 2, παρακάτω), με τους περισσότερους ειδικούς να συνιστούν την επιλογή θεραπείας 1. Εάν χρησιμοποιηθεί εφάπαξ δόση βενζαθινικής πενικιλίνης G, τότε το βρέφος πρέπει να αξιολογηθεί πλήρως, η πλήρης αξιολόγηση πρέπει να είναι φυσιολογική και η περαιτέρω παρακολούθηση πρέπει να είναι βέβαιη. Εάν οποιοδήποτε μέρος της αξιολόγησης του βρέφους έχει παθολογικά ευρήματα ή δεν έχει πραγματοποιηθεί ή εάν η ανάλυση του ENY καταστεί μη ερμηνεύσιμη, τότε απαιτείται δεκαήμερη θεραπεία με πενικιλίνη.

<sup>g</sup>Ορισμένοι ειδικοί θα εξέταζαν το ενδεχόμενο μιας εφάπαξ ενδομυϊκής ένεσης βενζαθινικής πενικιλίνης (θεραπευτική επιλογή 2), ιδίως εάν η παρακολούθηση δεν είναι βέβαιη.

Θεραπευτικές επιλογές:

1. Υδατική πενικιλίνη G, 50.000 U/kg, ενδοφλεβίως, κάθε 12 ώρες (σε ηλικία 1 εβδομάδας ή μικρότερη) ή κάθε 8 ώρες (σε ηλικία μεγαλύτερη από 1 εβδομάδα), ή προκαϊνούχος πενικιλίνη G, 50.000 U/kg, ενδομυϊκώς, ως εφάπαξ ημερήσια δόση για 10 ημέρες. Εάν παραλειφθούν 24 ή περισσότερες ώρες θεραπείας, πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου ολόκληρη η θεραπεία.
2. Βενζαθινική πενικιλίνη G, 50.000 U/kg, ενδομυϊκά, ως εφάπαξ δόση.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 13.1 ΕΠΑΚΟΛΟΥΘΑ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΣΥΓΓΕΝΗ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟ, ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΕΙΔΟΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΙΚΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ<sup>93</sup>**

Επακόλουθα	ΕΙΔΟΣ ΜΗΤΡΙΚΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ		Τιμή του P
	Πρωτογενής % (No.)	Υποτροπιάζουσα % (No.)	
Νευροαισθητήρια απώλεια ακοής	15 (18/120)	5.4 (3/56)	0.05
Αμφοτερόπλευρη απώλεια ακοής	8.3 (10/120)	0 (0/56)	0.02
Κατώφλι αντίληψης ομιλίας $\geq 60$ dB <sup>a</sup>	7.5 (9/120)	0 (0/56)	0.03
Δείκτης IQ $\leq 70$	13.2 (9/68)	0 (0/32)	0.03
Χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια <sup>b</sup>	6.3 (7/112)	1.9 (1/54)	0.20
Άλλες νευρολογικές συνέπειες <sup>c</sup>	6.4 (8/125)	1.6 (1/64)	0.13
Μικροκεφαλία	4.8 (6/125)	1.6 (1/64)	0.25
Σπασμοί	4.8 (6/125)	0 (0/64)	0.08
Πάρεση ή παράλυση	0.8 (1/125)	0 (0/64)	0.66
Θάνατος <sup>d</sup>	2.4 (3/125)	0 (0/64)	0.29
Οποιοδήποτε επακόλουθο	24.8 (31/125)	7.8 (5/64)	0.003

<sup>a</sup>Για το αυτί με την καλύτερη ακοή.

<sup>b</sup>Τρία από τα επτά παιδιά με χοριοαμφιβληστροειδίτιδα (43%) στην ομάδα της πρωτογενούς λοίμωξης είχαν προβλήματα όρασης.

<sup>c</sup>Τέσσερα από τα οκτώ παιδιά (50%) είχαν περισσότερες από μία ανωμαλίες.

<sup>d</sup>Μετά τη νεογνική περίοδο.

Από το Fowler KB, Stagno S, Pass RF, et al. The Outcome of Congenital Cytomegalovirus Infection in Relation to Materna Antibody Status. N Engl J Med. 1992; 326(10):663-7

αυτών των βρεφών εξακολουθούν να διατρέχουν κίνδυνο για μεταγενέστερες αναπτυξιακές ανωμαλίες, οι οποίες εμφανίζονται συνήθως στα πρώτα 2 έτη ζωής. Μεταξύ των ασυμπτωματικών βρεφών, το 7% έως 25% θα παρουσιάσουν νευροαισθητήρια βαρηκοΐα.<sup>90,91</sup> Τα μισά από αυτά τα νεογνά θα εμφανίσουν αμφοτερόπλευρη, προοδευτική απώλεια ακοής. Σε μία μελέτη, έως και 2% αυτών των βρεφών χρειάστηκαν τελικά κοχλιακά εμφυτεύματα.<sup>91</sup> Πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα αναφέρουν ότι τα βρέφη με ασυμπτωματική λοίμωξη που αναπτύσσουν νευροαισθητήρια απώλεια ακοής πριν από την ηλικία των 2 ετών διατρέχουν κίνδυνο για μειωμένες ακαδημαϊκές επιδόσεις, με στατιστικά χαμηλότερες βαθμολογίες νοημοσύνης πλήρους κλίμακας και προσληπτικού λεξιλογίου (receptive vocabulary) σε σύγκριση με μη μολυσμένους μάρτυρες.<sup>92</sup> Ασυμπτωματικά μολυσμένα βρέφη με φυσιολογική ακοή έως την ηλικία των 2 ετών δεν φαίνεται να εμφανίζουν έκπτωση των ακαδημαϊκών επιδόσεων. Εφόσον αυτά τα δεδομένα δεν διαψευστούν από μελλοντικές μελέτες, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά το σχεδιασμό της διάρκειας της μακροχρόνιας παρακολούθησης των ασυμπτωματικά μολυσμένων βρεφών.

Ο Πίνακας 13.1 συνοψίζει την εμφάνιση συμπτωμάτων στα βρέφη με βάση την κατάσταση αντισωμάτων της μητέρας.<sup>93</sup> Τα βρέφη που γεννιούνται από μητέρες με πρώιμη πρωτογενή λοίμωξη έχουν θνησιμότητα 20% έως 30%, η οποία σχετίζεται με ηπατική ανεπάρκεια, αιμορραγία, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (disseminated intravascular coagulation, DIC) και δευτερογενή βακτη-

ριακή λοίμωξη. Ορισμένοι θάνατοι μπορεί να συμβούν και μετά τη νεογνική περίοδο, ως αποτέλεσμα νευρολογικών επιπλοκών. Τα μισά από τα συμπτωματικά βρέφη παρουσιάζουν ενδομήτριο περιορισμό (καθυστέρηση) της ανάπτυξης και το 33% γεννιούνται πρόωρα. Περίπου το 50% θα παρουσιάσει μικροκεφαλία, με ορισμένα να εμφανίζουν χαρακτηριστικές περικοιλιακές ασβεστώσεις. Η σπληνομεγαλία και η ηπατομεγαλία είναι τα δύο πιο συχνά ευρήματα στα συμπτωματικά νεογνά. Τα δύο-τρίτα θα αναπτύξουν κλινικά εμφανή υπερχολερυθριναιμία, η οποία μπορεί να είναι επίμονη και γενικά χαρακτηρίζεται από αύξηση τόσο των επιπέδων έμμεσης όσο και άμεσης χολερυθρίνης. Η πλειονότητα των συμπτωματικών νεογνών θα έχει τρανσαμινασαιμία. Η θρομβοπενία λόγω καταστολής της παραγωγής μεγακαρυοκυττάρων μπορεί να είναι σοβαρή. Πετέχειες και πορφύρα παρατηρούνται σε πάνω από τα μισά συμπτωματικά βρέφη. Μεταξύ των λιγότερο συχνών επιπλοκών περιλαμβάνονται οι σπασμοί, η Coombs αρνητική αιμολυτική αναιμία και η διάχυτη διάμεση πνευμονίτιδα. Στα βρέφη μπορεί να παρατηρηθεί διαταραχή του σμάλτου των νεογιλών δοντιών, που οδηγεί σε σημαντική τερηδόνα. Τα αρσενικά βρέφη παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα βουβωνοκήλης.

Νευροαισθητήρια βαρηκοΐα διαπιστώνεται σε ποσοστό άνω του 30% των συμπτωματικών βρεφών. Χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, οπτική ατροφία και στραβισμός εμφανίζονται σε περίπου 20% των συμπτωματικών βρεφών. Η αμφιβληστροειδίτιδα σε αυτά τα βρέφη είναι πιο πιθανό να είναι ωχράς κηλίδας, σε σύγκριση με

τους μολυσμένους ενήλικες.<sup>94</sup> Οι εκβάσεις γενικά είναι πτωχές, με το 90% των βρεφών να αναπτύσσουν τουλάχιστον μία νευρολογική ανωμαλία. Αν και η μικροκεφαλία αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη διανοητικής δυσλειτουργίας, οι ενδοκράνιες ασβεστοποιήσεις (αποτιτανώσεις) στην αξονική τομογραφία υποδηλώνουν κίνδυνο που φτάνει το 90%, μαζί με συνοδό προοδευτική, σοβαρή αμφοτερόπλευρη απώλεια ακοής, οπτική ατροφία και νευρομυϊκές ανωμαλίες. Το υπερηχογράφημα μπορεί να ανιχνεύσει ασβεστοποιήσεις, αλλά η μαγνητική τομογραφία μπορεί να ανιχνεύσει πρόσθετα ευρήματα με προγνωστική σημασία, όπως πολυμικρογυρία, δυσπλασία του ιππόκαμπου και παρεγκεφαλιδική υποπλασία.<sup>95</sup>

Όπως προαναφέρθηκε, η λοίμωξη μπορεί να μεταδοθεί περιγεννητικά σε ένα βρέφος κατά τη διέλευση από τον γεννητικό σωλήνα ή από το μητρικό γάλα. Στο τελειόμηνο βρέφος, η λοίμωξη αυτή είναι συνήθως ασυμπτωματική και χωρίς ουσιαστική επίδραση στις αναπτυξιακές εκβάσεις. Λίγα από αυτά τα βρέφη θα αναπτύξουν όντως διάχυτη διάμεση πνευμονίτιδα, αλλά η νοσηρότητα και η θνητότητα είναι χαμηλές. Τα πρόωρα βρέφη διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο. Η μετάγγιση μολυσμένων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, με πνευμονία, οργανομεγαλία, θρομβοπενία και ουδετεροπενία, με θνητότητα που φτάνει το 50%. Ο θηλασμός πρόωρων βρεφών από οροθετικές μητέρες δεν οδηγεί συνήθως σε αυτή την οξεία εικόνα, ούτε φαίνεται να οδηγεί σε μακροπρόθεσμα αναπτυξιακά επακόλουθα.<sup>96</sup>

Η απομόνωση του ιού σε καλλιέργεια ιστού, από ούρα ή σάλιο, παραμένει η πιο ευαίσθητη και ειδική εξέταση για τη διάγνωση στο βρέφος. Για να διαφοροποιηθεί η συγγενής λοίμωξη στο νεογνό από την περιγεννητική λοίμωξη, ο ιός πρέπει να απομονωθεί τις πρώτες 2 εβδομάδες μετά τη γέννηση. Με υπεράνοσους ορούς ή μονοκλωνικά αντισώματα, η ανίχνευση μπορεί να γίνει εντός 24 ωρών. Επειδή η IgG μεταφέρεται διαπλακουντικά, η ανίχνευσή της δεν είναι χρήσιμη χωρίς να εξετάζεται ζεύγος ορών (paired sera) για την αξιολόγηση της μεταβολής της στο χρόνο. Η μέτρηση της IgM στον ορό σχετίζεται τόσο με ψευδώς θετικά όσο και με ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Η PCR για την ανίχνευση του ιικού DNA έχει βρεθεί ότι είναι εξαιρετικά ευαίσθητη για τη διάγνωση της λοίμωξης. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν δείγματα από ένα μεγάλο εύρος ιστών και εκκρίσεων, αν και προτιμούνται το αίμα και το σάλιο.<sup>97</sup> Μια νεότερη τεχνική περιλαμβάνει τη χρήση μιας PCR δύο σταδίων (nested PCR) για την ανίχνευση του ιικού DNA σε αποξηραμένες κηλίδες αίματος που λαμβάνονται για μεταβολικό έλεγχο στο πλαίσιο του προσυμπτωματικού ελέγχου των νεογνών.<sup>98</sup> Οι αποξηραμένες κηλίδες αίματος δεν είναι μολυσματικές και τα δείγματα μπορούν να μεταφερθούν και να αποθηκευτούν για χρόνια.

Η μητρική και προγεννητική διάγνωση είναι πιο περίπλοκη. Οι μητέρες είναι συνήθως ασυμπτωματικές. Ως

εκ τούτου, δεν υπάρχει κλινική υποψία για λοίμωξη. Ο προληπτικός έλεγχος (screening) γίνεται έτσι πιο σημαντικός. Η ανίχνευση της IgG δεν διακρίνει την πρωτογενή από την υποτροπιάζουσα λοίμωξη στη μητέρα. Η αντιδραστική παραγωγή IgM ποικίλλει και το αντίσωμα μπορεί να ανιχνεύεται για 16 εβδομάδες ή και περισσότερο μετά την πρωτογενή λοίμωξη. Η εξέταση συγγένειας (avidity) των IgG, που βασίζεται στο ότι τα αντισώματα κατά τους πρώτους μήνες μετά από μια λοίμωξη είναι χαμηλότερης συγγένειας, αποτελεί καλό αρνητικό προγνωστικό δείκτη έως τις 21 εβδομάδες της εγκυμοσύνης, αλλά λιγότερο χρήσιμη αργότερα. Το κρίσιμο ζήτημα είναι αν το έμβρυο έχει μολυνθεί ή όχι και αν η λοίμωξη είναι συμπτωματική. Με εξέταση μόνο του αίματος του εμβρύου με παρακέντηση του ομφάλιου λώρου θα διαλαθουν της διάγνωσης πολλά μολυσμένα έμβρυα. Η IgM εμφανίζεται μετά τις 20 εβδομάδες κύησης και είναι ανιχνεύσιμη μόνο στις μισές περιπτώσεις. Το ικό DNA μπορεί να ανιχνευθεί, αλλά η εξέταση έχει χαμηλή ευαισθησία. Η ποσοτική PCR του αμνιακού υγρού είναι πλέον η εξέταση εκλογής (gold standard).<sup>99</sup> Υπερηχογραφικές αλλοιώσεις μπορεί να συνοδεύουν τη λοίμωξη, αλλά δεν είναι διαγνωστικές. Τα ευρήματα αυτά περιλαμβάνουν μικροκεφαλία, ενδοκρανιακές ασβεστώσεις ή κύστεις, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, ολιγοϋδράμνιο ή πολυϋδράμνιο, περικαρδιακές συλλογές, υπεζωκοτικές συλλογές, ηπατικές αλλοιώσεις και άλλες υπερηχογενείς κοιλιακές μάζες.

Επειδή, όταν τίθεται η διάγνωση, η νόσος συχνά προϋπήρχε στο έμβρυο επί μακρό χρονικό διάστημα και έχει ήδη ασκήσει βλαβερές επιδράσεις, η θεραπεία δεν προλαμβάνει πολλές από τις δυσμενείς εκβάσεις. Η καλύτερη «θεραπεία» είναι επομένως η πρόληψη της εμβρυϊκής λοίμωξης. Η έρευνα για τη δημιουργία εμβολίων συνεχίζεται, αλλά επί του παρόντος δεν υπάρχει κανένα διαθέσιμο. Σε μια μελέτη χορηγήθηκε υπεράνοσος σφαιρίνη σε 31 εγκύους που είχαν πρωτογενή λοίμωξη. Μόνο το 3% των μητέρων που έλαβαν θεραπεία, έναντι 50% των μητέρων που δεν έλαβαν αγωγή, γέννησαν συμπτωματικά βρέφη με επακόλουθα προβλήματα.<sup>100</sup> Σημειωτέον, η θεραπεία οδήγησε επίσης σε βελτίωση της προκαλούμενης από την πρωτογενή λοίμωξη πάχυνσης του πλακούντα.<sup>101</sup> Η παθητική προστασία μετά τη γέννηση είναι απίθανο να είναι ωφέλιμη. Αν και η πρόληψη είναι το κλειδί της αντιμετώπισης της νόσου, τα μολυσμένα βρέφη μπορούν να επωφεληθούν από την αντική θεραπεία. Σε μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη χορήγησης ενδοφλέβιας γκανσικλοβίρης (ganciclovir) σε 100 βρέφη με νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), η θεραπεία απέτρεψε την επιδείνωση της απώλειας ακοής στην ηλικία των 6 μηνών και του 1 έτους.<sup>102</sup> Μεταξύ των βρεφών που έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία με γκανσικλοβίρη παρατηρήθηκαν λιγότερα προβλήματα αναπτυξιακής καθυστέρησης σε ηλικία 6 και 12 μηνών, όπως μετρήθηκαν με τις αναπτυξιακές δοκιμασίες κατά Denver, σε σχέση με τα

βρέφη της ομάδας ελέγχου.<sup>103</sup> Το 2015, οι Kimberlin και συνεργάτες διεξήγαγαν μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη θεραπείας με βαλγκανσικλοβίρη (valganciclovir) σε νεογνά με συμπτωματική συγγενή νόσο CMV, όπου συνέκριναν 6 μήνες θεραπείας με 6 εβδομάδες θεραπείας. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η βαλγκανσικλοβίρη για 6 μήνες, σε σύγκριση με 6 εβδομάδες, δεν βελτίωσε την ακοή βραχυπρόθεσμα, αλλά βελτίωσε την ακοή και τις αναπτυξιακές εκβάσεις στους 24 μήνες.<sup>104</sup> Το εύρημα αυτό έχει αλλάξει σημαντικά το τοπίο της θεραπείας του συγγενούς CMV, καθώς η ανοχή και η ευκολία χορήγησης της βαλγκανσικλοβίρης από το στόμα είναι πολύ καλύτερη σε σχέση με την ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη. Η θεραπεία του συγγενούς CMV σε βρέφη με νόσο του ΚΝΣ θα πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο, αλλά πρέπει να ξεκινά τον πρώτο μήνα της ζωής. Τα βρέφη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν τοξικότητα, ιδίως ουδετεροπενία. Ο ρόλος της αντικής θεραπείας για τα συγγενώς μολυσμένα, ασυμπτωματικά βρέφη παραμένει αδιευκρίνιστος, παρά τον γνωστό κίνδυνο εμφάνισης νευρολογικών συνεπειών. Οι περισσότεροι νεογνολόγοι και λοιμωξιολόγοι πιστεύουν ότι η ανάπτυξη εμβολίων θα βοηθήσει σημαντικά στην εξάλειψη των δυσμενών συνεπειών από αυτόν τον ιό.

### Ιός του απλού έρπητα

Υπάρχουν δύο τύποι του ιού του απλού έρπητα (herpes simplex virus, HSV) που προκαλούν νόσο: οι HSV-1 και HSV-2. Και οι δύο τύποι προκαλούν νόσο στα νεογνά. Ο HSV-1, η συνήθης αιτία ουλοστοματίτιδας και στοματοχειλικής νόσου, αντιπροσωπεύει πλέον την πλειονότητα των λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων. Ο HSV-2 συνδέεται συχνότερα με λοίμωξη των γεννητικών οργάνων. Και οι δύο τύποι είναι ευρέως διαδεδομένοι. Περίπου 26% των παιδιών στις ΗΠΑ παρουσιάζουν ορολογικά ευρήματα λοίμωξης από τον HSV-1 έως την ηλικία των 7 ετών.<sup>105</sup> Περίπου 20% έως 25% των ενηλίκων στις ΗΠΑ έχουν λοίμωξη των γεννητικών οργάνων από HSV-2.<sup>106,107</sup> Περίπου 2% των γυναικών παρουσιάζουν ορομετατροπή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.<sup>108,109</sup> Περίπου τα δύο τρίτα των γυναικών που μολύνονται κατά την εγκυμοσύνη παραμένουν ασυμπτωματικές. Όπως ισχύει για τον CMV και άλλους ερπητοϊούς, ο HSV είναι σε θέση να μεταπέσει σε λανθάνουσα κατάσταση μετά την πρωτογενή λοίμωξη. Τα γάγγλια του προσωπικού και των ιερών νεύρων είναι οι δύο πιο κοινές θέσεις για την παραμονή του HSV-1 και του HSV-2, αντίστοιχα, σε λανθάνουσα κατάσταση. Αυτή η λανθάνουσα κατάσταση επιτρέπει στους ιούς να προκαλούν υποτροπιάζουσα νόσο παρά την παρουσία τόσο κυτταρικής όσο και χυμικής ανοσίας. Σε ανοσολογικά επαρκείς ξενιστές, οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις προκαλούν συνήθως πιο ήπια νόσο. Η σχετικά χαμηλή προαναφερθείσα συχνότητα νέας λοίμωξης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σημαίνει ότι οι υποτροπιά-

ζουσες λοιμώξεις είναι η συχνότερη αιτία του HSV των γεννητικών οργάνων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η μετάδοση του HSV στα νεογνά συμβαίνει σε συντριπτικό βαθμό κατά την περιγεννητική περίοδο. Η λοίμωξη κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου αντιπροσωπεύει το 85% της μετάδοσης και οφείλεται σε έκθεση του εμβρύου σε μολυσμένες μητρικές γεννητικές εκκρίσεις. Μόνο το 5% των λοιμώξεων οφείλονται σε ενδομήτρια μετάδοση. Υπάρχουν πέντε παράγοντες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη μετάδοση του HSV από τη μητέρα στο νεογνό.<sup>110,111</sup>

- είδος της μητρικής λοίμωξης (πρωτοπαθής έναντι υποτροπιάζουσας),
- παρουσία ή όχι αντισωμάτων κατά του HSV στη μητέρα,
- διάρκεια της ρήξης των εμβρυϊκών μεμβρανών,
- ακεραιότητα των βλεννογονικών φραγμών (π.χ. χρήση ηλεκτροδίων του τριχωτού της κεφαλής στο έμβρυο) και
- τύπος τοκετού (καισαρική τομή έναντι κολπικού τοκετού).

Τα βρέφη που γεννιούνται από μητέρες που έχουν ένα πρώτο επεισόδιο λοίμωξης από HSV των γεννητικών οργάνων κοντά στον τοκετό και απεκκρίνουν τον ιό διατρέχουν πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης νεογνικού έρπητα από ό,τι τα βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν υποτροπιάζοντα έρπητα των γεννητικών οργάνων.<sup>112</sup> Μεταξύ των απογόνων γυναικών με πρώτο επεισόδιο HSV των γεννητικών οργάνων, το 57% των εκτεθειμένων νεογνών ανέπτυξε νόσο HSV όταν η λοίμωξη ήταν πρωτογενής και το 25% όταν δεν ήταν πρωτογενής. Αντίθετα, σε γυναίκες με υποτροπιάζοντα HSV των γεννητικών οργάνων, μόνο το 2% των εκτεθειμένων νεογνών ανέπτυξε νόσο. Φαίνεται ότι παρέχεται κάποια προστασία από τα προϋπάρχοντα εξουδετερωτικά αντισώματα. Τα περισσότερα μολυσμένα νεογνά γεννιούνται από γυναίκες με κλινικά μη εμφανή λοίμωξη κατά τη στιγμή του τοκετού, που δεν έχουν ούτε ιστορικό έρπητα των γεννητικών οργάνων ούτε σεξουαλικό σύντροφο που να αναφέρει ιστορικό HSV των γεννητικών οργάνων. Η χρήση επεμβατικής παρακολούθησης παρέχει μια δίοδο για την είσοδο του ιού στο έμβρυο και αυτή η θέση είναι συχνά η θέση των αρχικών βλαβών. Η ρήξη των μεμβρανών περισσότερο από 6 ώρες πριν από τον τοκετό σε μητέρα με ενεργές βλάβες αποτελεί πρόσθετο παράγοντα κινδύνου. Οι μητέρες με ενεργές βλάβες θα πρέπει ιδανικά να υποβάλλονται σε καισαρική τομή πριν από τη ρήξη των μεμβρανών ή έστω εντός 6 ωρών από τη ρήξη. Η καισαρική τομή μειώνει τον κίνδυνο λοίμωξης του εμβρύου από 7,7% σε 1,2%, αλλά δεν τον εξαλείφει τελείως.<sup>113</sup>

Η ενδομήτρια λοίμωξη είναι σχετικά σπάνια και μπορεί να οφείλεται είτε σε ανιούσα λοίμωξη από τον γεννητικό σωλήνα είτε σε διαπλακουντιακή λοίμωξη. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί είτε μετά από πρωτογενή είτε μετά από υποτροπιάζουσα μητρική λοίμωξη. Τα βρέφη αυτά προσβάλλονται βαριά και παρουσιάζουν συνδυασμό δερματικών φυσαλίδων με ουλές, υδρανεγκεφαλία ή μικροκεφαλία και κερατοεπιπεφυκίτιδα.

Η τρίτη οδός νεογνικής μετάδοσης συμβαίνει μεταγεννητικά. Ο ιός μπορεί να μεταδοθεί αν το νεογνό θηλάσει από μολυσμένο μαστό ή αν φιληθεί από άτομο που έχει στοματοχειλικό έρπητα. Στις ΗΠΑ, τα δεδομένα επιτήρησης δείχνουν ότι 2200 περιπτώσεις νεογνικής νόσου διαγιγνώσκονται ετησίως.

Σε αντίθεση με τα παιδιά και τους ενήλικες που μολύνονται με HSV, αλλά και σε αντίθεση με τα βρέφη που έχουν μολυνθεί εκ γενετής με CMV, τα νεογνά σπάνια εμφανίζουν ασυμπτωματική λοίμωξη με HSV-1 ή HSV-2. Η νεογνική νόσος ταξινομείται σε εντοπισμένη δερματική, οφθαλμική και στοματική νόσο (skin, eye, and mouth, SEM), σε μηνιγγοεγκεφαλίτιδα (ΚΝΣ) και σε διάχυτη νόσο. Αυτές οι κλινικές εικόνες παρατηρούνται με περίπου ίσες συχνότητες. Παρόλο οι δύο τύποι HSV δεν είναι δυνατόν να διακριθούν με βάση την κλινική εικόνα, φυσιολογικές νευρολογικές εκβάσεις μετά από λήψη θεραπείας παρατηρούνται συχνότερα σε βρέφη που έχουν μολυνθεί με HSV-2 (41%) από εκείνα που έχουν μολυνθεί με HSV-1 (23%).<sup>114</sup>

Τα συμπτώματα της νόσου SEM εμφανίζονται συνήθως στις 7 έως 10 ημέρες της ζωής. Η πιο εύκολα αναγνωρίσιμη δερματική βλάβη είναι η φυσαλίδα (vesicle). Η φυσαλίδα μπορεί να εξελιχθεί σε ένα σύμπλεγμα φυσαλίδων που μπορεί να συνενωθούν και να σχηματίσουν πομφόλυγες. Οι αλλοιώσεις εντοπίζονται συχνότερα στο κεφάλι, ιδίως εάν έχει προηγηθεί παρακολούθηση του εμβρύου μέσω ηλεκτροδίων του τριχωτού της κεφαλής, αλλά μπορεί επίσης να παρατηρηθούν στον κορμό ή στα άκρα. Οι αλλοιώσεις στο στόμα προκαλούνται πιθανότατα από την κατάποση μολυσμένου αμνιακού υγρού και μητρικών εκκρίσεων. Μπορεί να αναπτυχθούν κερατοεπιπεφυκίτιδα, χοριοαμφιβληστροειδίτιδα και καταρράκτης. Αν και αρχικά περιορίζεται στο δέρμα, αν δεν αντιμετωπιστεί, η νόσος συχνά εξελίσσεται σε συστηματική. Ακόμη και με θεραπεία με ακυκλοβίρη, το 50% των νεογνών με SEM θα εμφανίσει υποτροπή των δερματικών βλαβών.<sup>115</sup>

Η μεμονωμένη νόσος του ΚΝΣ στο νεογνό αντιπροσωπεύει πιθανώς την παλίνδρομη αξονική μεταφορά του ιού σε βρέφη που έχουν αποκτήσει διαπλακουντιακά το εξουδερωτικό αντίσωμα, το οποίο ενδεχομένως απέτρεψε την αιματογενή διασπορά του ιού.<sup>116</sup> Σε αυτά τα βρέφη, η λοίμωξη γίνεται εμφανής σε ελαφρώς μεγαλύτερη ηλικία, μετά την πρώτη εβδομάδα ζωής - συχνά τη δεύτερη ή την τρίτη εβδομάδα, αλλά ακόμη και μέχρι την 6η εβδομάδα ζωής. Παρατηρούνται μη ειδικά συμπτώματα, όπως αστάθεια της θερμοκρασίας, λήθαργος, ευερεθιστότητα και δυσχέρεια σίτισης. Η εγκεφαλίτιδα από HSV θα πρέπει πάντα να εξετάζεται ως ενδεχόμενο όταν υπάρχουν εστιακοί ή γενικευμένοι σπασμοί, ιδίως αν είναι ανθεκτικοί ή συνοδεύονται από τρόμο, προβάλλουσα πηγή, σημεία της πυραμιδικής οδού ή εστιακά νευρολογικά ελλείμματα. Οι δερματικές αλλοιώσεις συχνά απουσιάζουν. Το ENY μπορεί να είναι αρχικά φυσιολογικό ή να εμφανίζει ήπιες ανωμαλίες. Πολλά βρέφη έχουν αιματηρό ENY. Η

ανάλυση του ENY μπορεί να δείξει χαμηλή γλυκόζη με μονοπυρηνική πλειοκυττάρωση. Η πρωτεΐνη του ENY μπορεί να είναι φυσιολογική στην αρχή, αλλά αυξάνεται σημαντικά με την πάροδο του χρόνου. Η αξονική τομογραφία μπορεί να δείξει εντοπισμένες ή πολυεστιακές περιοχές αιμορραγίας, οιδήματος ή εμφράκτων. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα μπορεί επίσης να βοηθήσει στον προσδιορισμό της έκτασης της νόσου. Χωρίς θεραπεία, το 50% των βρεφών θα πεθάνει. Ακόμη και με θεραπεία, ένα σημαντικό ποσοστό των επιζώντων θα έχει εμφανίσει νευρολογικές επιπλοκές μέχρι την ηλικία του 1 έτους.<sup>117</sup>

Τα περισσότερα βρέφη με διάχυτη νόσο HSV γεννιούνται από μητέρες με πρωτογενή λοίμωξη και δεν διαθέτουν διαπλακουντιακά αντισώματα. Η προκύπτουσα αιμία στο βρέφος εξαπλώνει τη νόσο σε όλα τα όργανα, συνήθως κατά την πρώτη εβδομάδα της ζωής, αλλά και κατά τις πρώτες 24 ώρες. Στην κλινική εικόνα μπορεί να κυριαρχεί επινεφριδιακή αιμορραγία και κυκλοφορική καταπληξία με κερανοβόλο ηπατίτιδα. Μπορεί να υπάρχει εικόνα που μοιάζει με σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, με μεταβολική οξέωση, αναπνευστική δυσχέρεια, DIC, άμεση υπερχολερυθριναιμία, θρομβοπενία, ουδετεροπενία, τρανσαμινασαιμία και σπασμούς. Δεν υπάρχει συνήθως φυσαλιδώδες εξάνθημα κατά την έναρξη της νόσου, ενώ στο 70% των νεογνών μπορεί να απουσιάζει εντελώς. Η πλειονότητα αυτών των νεογνών αναπτύσσει μηνιγγοεγκεφαλίτιδα. Άλλα μπορεί να εμφανίσουν διάμεση πνευμονία, αιμορραγική πνευμονία ή νεκρωτική εντεροκολίτιδα με εντερική πνευμάτωση. Αυτή η ομάδα νεογνών έχει την υψηλότερη θνητότητα, πάνω από 80% εάν αφαιρεθεί χωρίς θεραπεία, αλλά ακόμη και με την κατάλληλη αγωγή μπορεί να φτάσει το 30%.

Επί υποψίας λοίμωξης, η απομόνωση του ιού με καλλιέργεια παραμένει εξέταση εκλογής για τη διάγνωση. Δείγματα επιχρίσματος για την απομόνωση του ιού πρέπει να λαμβάνονται από όλες τις δερματικές βλάβες, το ρινοφάρυγγα, τα ούρα, τα κόπρανα και τους επιπεφυκότες. Η απομόνωση του ιού από το δέρμα ή το ρινοφάρυγγα κατά τις πρώτες 24 ώρες της ζωής μπορεί να αντιπροσωπεύει παροδική μόλυνση κατά τη γέννηση. Ως εκ τούτου, δείγματα επιχρίσματος πρέπει να λαμβάνονται σε ηλικία 24 ωρών σε βρέφη που έχουν γεννηθεί κολπικά από μητέρες με βλάβες των γεννητικών οργάνων ή γνωστή απέκκριση του ιού. Ο προσδιορισμός του τύπου του ιού είναι σημαντικός για την πρόβλεψη της επιβίωσης και της νευρολογικής έκβασης. Θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος του ΚΝΣ και μοριακή ανάλυση του ENY. Η PCR του ENY είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη και ειδική. Οι δερματικές βλάβες πρέπει να εξετάζονται είτε με ανοσοφθορισμό είτε με δοκιμασία PCR. Ανεξάρτητα από την ταξινόμηση, τα βρέφη με νόσο θα πρέπει να υποβάλλονται σε νευροαπεικόνιση και σε ακοολογικό και οφθαλμολογικό έλεγχο.

Η ενδοφλέβια ακυκλοβίρη είναι η κατάλληλη θεραπεία για όλες τις μορφές της νόσου. Η δόση πρέπει να είναι 60 mg/kg/ημέρα σε τρεις διαιρεμένες δόσεις. Τα βρέφη

με SEM θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία για 14 ημέρες για την πρόληψη της διάχυτης νόσου. Η νόσος του ΚΝΣ και η διάχυτη νόσος αντιμετωπίζονται με σχήμα 21 ημερών. Ωστόσο, οι ασθενείς με νόσο του ΚΝΣ θα πρέπει να υποβάλλονται σε επαναληπτικό έλεγχο του ΕΝΥ και σε πρόσθετη θεραπεία εάν η PCR παραμένει θετική. Η επαρκής ενυδάτωση είναι σημαντική για την πρόληψη της σωληναριακής νεφροτοξικότητας. Εάν υπάρχει οφθαλμική νόσος, θα πρέπει να εφαρμόζεται και οφθαλμική θεραπεία. Οι τρέχουσες συστάσεις περιλαμβάνουν την έναρξη από του στόματος προφύλαξης με ακυκλοβίρη για 6 μήνες σε όλα τα μολυσμένα βρέφη. Τα επιστημονικά δεδομένα δείχνουν βελτίωση των νευρολογικών εκβάσεων και μείωση των δερματικών εκδηλώσεων. Η προφυλακτική δοσολογία είναι 300 mg/m<sup>2</sup>/δόση από το στόμα τρεις φορές ημερησίως. Ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων πρέπει να μετράται στις 2 και 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της κατασταλτικής θεραπείας και στη συνέχεια κάθε μήνα.

Το 2013, η ΑΑΡ δημοσίευσε έναν επικαιροποιημένο αλγόριθμο για τη διαχείριση των ασυμπτωματικών νεογνών που γεννήθηκαν από γυναίκες με ενεργό έρπητα των γεννητικών οργάνων. Ο αλγόριθμος παρέχει οδηγίες για τον μαιευτικό και νεογνικό έλεγχο και τη θεραπεία (Εικ. 13.4).<sup>118</sup>

### Λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας

Στις αρχές της δεκαετίας του 1980, περιγράφηκε για πρώτη φορά εμφάνιση του συνδρόμου επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) σε βρέφη και παιδιά. Τα παιδιά ηλικίας κάτω των 13 ετών που έχουν μολυνθεί από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 1% του συνολικού αριθμού των μολυσμένων ατόμων στις ΗΠΑ. Περισσότερο από το 90% αυτών των περιπτώσεων προήλθαν από κάθετη μετάδοση από μολυσμένες μητέρες. Από το 1992, το CDC έχει αναφέρει μείωση κατά 90% των νέων λοιμώξεων σε παιδιά ηλικίας κάτω των 13 ετών. Μόνο 166 νέα κρούσματα σε αυτή την ηλικιακή ομάδα αναφέρθηκαν το 2005, ενώ το 2016 μειώθηκαν σε 122.<sup>119,120</sup> Όπως θα συζητηθεί, αυτό το ναδίρ επιτεύχθηκε χάρη στη βελτίωση του προγεννητικού ελέγχου, της αντιμετώπισης των εγκύων και της προφύλαξης μετά τον τοκετό.

Ο HIV είναι ένας RNA ρετροϊός του γένους *Lentivirus*. Ο ιός στοχεύει πρωτίστως τα CD4+ λεμφοκύτταρα, όπου ενσωματώνεται ως προϊός στο γονιδίωμα των κυττάρων-ξενιστών και αναπαράγεται ως μέρος της κανονικής αντιγραφής του DNA των κυττάρων-ξενιστών. Συνεπώς, η μόλυνση είναι δια βίου. Ακόμη και όταν λαμβάνεται ισχυρή συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία και τα επίπεδα του HIV RNA στον ορό έχουν μειωθεί κάτω από το όριο της ανιχνευσιμότητας, έχει καταδειχθεί η παρουσία ιού

σε λανθάνουσα κατάσταση στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος. Επί ενεργού λοίμωξης, ο ιός μπορεί να απομονωθεί από μια ποικιλία κυττάρων, οργάνων και σωματικών υγρών. Ωστόσο, επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει μολυσματικότητα μόνο από αίμα, μητρικό γάλα, τραχηλικές εκκρίσεις και σπέρμα.

Η νεογνική λοίμωξη είναι γενικά κλινικά σιωπηλή. Τα βρέφη μπορεί να έχουν μη ειδικά ευρήματα στη φυσική εξέταση, όπως ηπατοσπληνομεγαλία ή λεμφαδενοπάθεια. Η στοματική καντιντίαση σε νεογνό, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, δεν εγείρει υποψίες για παθολογική δυσλειτουργία των T-κυττάρων. Η ανθεκτική, υποτροπιάζουσα στοματική καντιντίαση, η εγκεφαλοπάθεια, η αναπτυξιακή καθυστέρηση, η πτωχή ανάπτυξη, η χρόνια διάρροια και η παρωτίτιδα είναι σχετικά κοινά ευρήματα σε μολυσμένα βρέφη κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής. Ωστόσο, και πάλι κανένα από αυτά τα συμπτώματα δεν είναι ιδιαίτερα ειδικό για τη λοίμωξη από τον HIV. Πριν από τη βελτίωση των μεθόδων εντοπισμού των μολυσμένων μητέρων, τη χρήση της αντιρετροϊκής θεραπείας υψηλής δραστηριότητας (highly active antiretroviral therapy, HAART) και την έναρξη της κατάλληλης μεταγεννητικής προφύλαξης για ιογενείς και ευκαιριακές λοιμώξεις, η πνευμονία που προκαλούνταν από *Pneumocystis jirovecii* (πρώην *Pneumocystis carinii*) αντιπροσώπευε την πλειονότητα των ασθενειών που έθεταν τη διάγνωση του AIDS κατά το πρώτο έτος της ζωής. Η μέγιστη επίπτωση της νόσου παρατηρούταν μεταξύ των ηλικιών 3 και 6 μηνών.<sup>121</sup> Πολλά βρέφη, ωστόσο, δεν παρουσιάζουν ευκαιριακή λοίμωξη που θέτει τη διάγνωση του AIDS, αλλά μάλλον μπορεί να εμφανίζουν κοινές αλλά υποτροπιάζουσες ή σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις, όπως μέση ωτίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, πνευμονία, σηπτική αρθρίτιδα, βακτηριαμία ή μηνιγγίτιδα. Αν και η μεμονωμένη εμφάνιση μιας τέτοιας λοίμωξης δεν εγείρει υποψίες για ανοσοανεπάρκεια, η επανειλημμένη νόσηση θα πρέπει να κινητοποιεί τον κλινικό γιατρό ώστε να αξιολογήσει το ανοσοποιητικό σύστημα του βρέφους. Σε γενικές γραμμές, η πιθανότητα εμφάνισης σοβαρής βακτηριακής λοίμωξης ή ευκαιριακής λοίμωξης συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τον αριθμό CD4+ κυττάρων του βρέφους. Εάν δεν ξεκινήσει η HAART, τα CD4+ αρχίζουν να μειώνονται γύρω στην ηλικία των 3 μηνών.<sup>122</sup>

Η διάγνωση της λοίμωξης HIV στα βρέφη μπορεί να τεθεί με διάφορους τρόπους. Η ορολογική εξέταση δεν είναι διαγνωστική στα νεογνά, διότι ένα θετικό αποτέλεσμα σε μια ενζυμική ανοσοδοκιμασία μπορεί απλώς να αντανάκλα την ορολογική εικόνα της μητέρας, λόγω παθητικής διαπλακουντιακής μεταφοράς αντισωμάτων IgG. Οι εξετάσεις αντισωμάτων μπορεί να δώσουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα εάν η μητέρα μολύνθηκε αργά κατά την εγκυμοσύνη και δεν έχει ακόμη συμβεί η ορομετατροπή. Στα βρέφη που γεννιούνται από μολυσμένες με HIV μητέρες, πρέπει να αποστέλλεται δείγμα αίματος είτε για εξέταση HIV DNA PCR ή HIV RNA PCR κατά

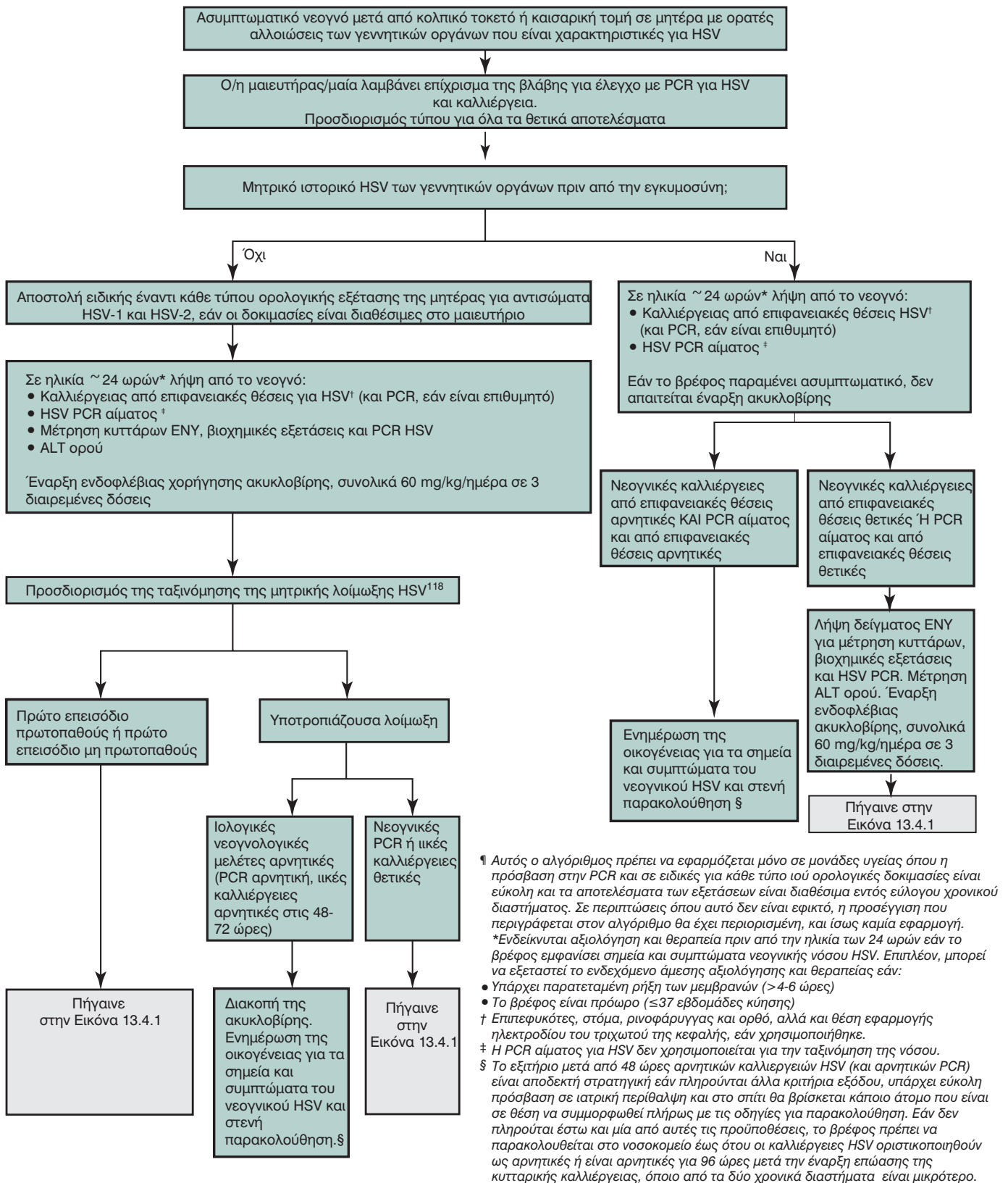
τις πρώτες 48 ώρες της ζωής. Εάν τα αποτελέσματα είναι θετικά, θα πρέπει να αποστέλλεται δεύτερο δείγμα για ανάλυση PCR και επιβεβαίωση της διάγνωσης. Μόλις επιβεβαιωθεί η λοίμωξη, η εξέταση HIV RNA PCR χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, διότι η εξέταση αυτή δίνει ποσοτικό αποτέλεσμα: ιικό φορτίο σε αντίγραφα ανά χιλιοστόλιτρο. Υπάρχουν διάφοροι τρόποι για τον αποκλεισμό της λοίμωξης. Το αρνητικό αποτέλεσμα σε δύο δείγματα PCR που λαμβάνονται μετά από 1 μήνα και στους 4 μήνες ζωής αποκλείει τη λοίμωξη. Δύο αρνητικά αποτελέσματα της εξέτασης αντισωμάτων που λαμβάνονται με απόσταση 1 μήνα μετά από 6 μήνες ζωής ή ένα μεμονωμένο αρνητικό αποτέλεσμα της εξέτασης αντισωμάτων μετά από 12 έως 18 μήνες ζωής αποκλείει τη μόλυνση.<sup>123</sup>

Όπως σημειώθηκε προηγουμένως, η πρόληψη της κάθετης μετάδοσης έχει μειώσει σημαντικά τον αριθμό των μολυσμένων παιδιών στις ΗΠΑ. Το 1994, η μελέτη Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 κατέδειξε μείωση κατά 67% της περιγεννητικής μετάδοσης του HIV με τη χορήγηση ζιδοβουδίνης (zidovudine) στη μητέρα και το βρέφος.<sup>124</sup> Επί του παρόντος, το CDC συνιστά τον καθολικό προληπτικό έλεγχο όλων των εγκύων κατά το πρώτο τρίμηνο και την επανάληψη του ελέγχου κατά το τρίτο τρίμηνο για τις γυναίκες που θεωρείται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μόλυνσης. Πολυάριθμες μεταγενέστερες μελέτες εξέτασαν μια ποικιλία απλών και σύνθετων θεραπευτικών σχημάτων, δοκιμάζοντας διάφορους αντιρετροϊκούς παράγοντες, χρόνους έναρξης και διάρκειες θεραπείας, και εξέτασαν την αποτελεσματικότητα και τις παρενέργειές τους σε εγκύους και τους απογόνους τους. Η χρήση της HAART ως ρουτίνα από το 1996 και μετά κατέστησε δυνατή την καταστολή σε μεγάλο βαθμό του ιικού φορτίου στους μολυσμένους ασθενείς. Περισσότερες της μίας μελέτες έχουν καταδείξει το όφελος της καταστολής του ιού στις μητέρες για την πρόληψη της κάθετης μετάδοσης στα βρέφη τους.<sup>125</sup> Το CDC συνιστά επί του παρόντος να λαμβάνουν οι έγκυοι HAART, που να περιέχει ζιδοβουδίνη, εάν είναι δυνατόν, εάν το χρειάζονται για την υγεία τους ή εάν έχουν επίπεδα RNA HIV άνω των 1000 αντιγράφων/ml.<sup>126</sup> Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο ιός μπορεί να ανιχνευθεί στα περιφερικά μονοκύτταρα ακόμη και όταν δεν είναι ανιχνεύσιμος στο πλάσμα. Επομένως, δεν υπάρχει απόλυτο όριο ικής συγκέντρωσης που να εκμηδενίζει τον κίνδυνο μετάδοσης και, κατά συνέπεια, το CDC παροτρύνει να εξετάζεται η χορήγηση αυτού του σχήματος στις εγκύους ακόμη και αν έχουν επίπεδα HIV RNA χαμηλότερα από 1000 αντίγραφα/ml. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η εκλεκτική καισαρική τομή σε γυναίκες με HIV που δεν έχουν λάβει HAART, εάν πραγματοποιηθεί πριν από τη ρήξη των μεμβρανών και την έναρξη του τοκετού, μειώνει το ποσοστό της κάθετης μετάδοσης κατά 50%.<sup>127,128</sup> Το κατά πόσον τα οφέλη της καισαρικής τομής υπερτερούν των κινδύνων σε γυναίκες που λαμβάνουν HAART και

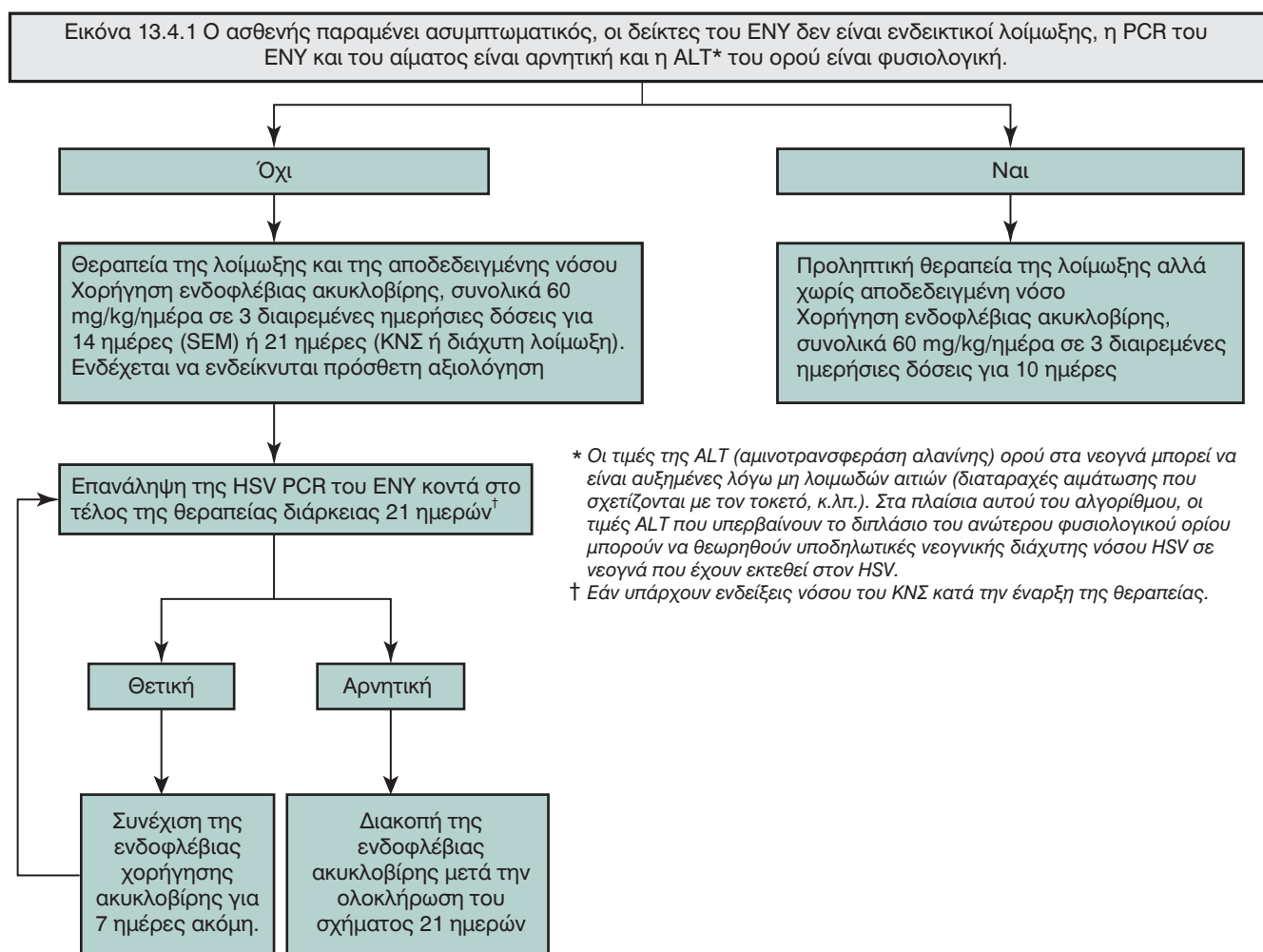
έχουν ικό φορτίο RNA μικρότερο από 1000 αντίγραφα/ml είναι αμφιλεγόμενο και, ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η διενέργειας καισαρικής τομής στις γυναίκες αυτές. Παγκοσμίως, ο θηλασμός αποτελεί σημαντικό μηχανισμό κάθετης μετάδοσης. Μελέτες εκτιμούν ότι μεταξύ 15% και 40% της κάθετης μετάδοσης παγκοσμίως γίνεται μέσω του μητρικού γάλακτος. Από το 1985, το CDC συνιστά στις γυναίκες με HIV να αποφεύγουν το θηλασμό εάν έχουν πρόσβαση σε ασφαλή, οικονομικά προσιτή φόρμουλα.<sup>129</sup> Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας προέβη σε παρόμοια σύσταση το 2000.<sup>126</sup>

Κάθε βρέφος που γεννιέται από μολυσμένη μητέρα πρέπει να λαμβάνει αντιρετροϊκή θεραπεία το συντομότερο δυνατό μετά τον τοκετό. Η αντιρετροϊκή θεραπεία που χορηγείται πέραν των 48 ωρών ζωής το πιθανότερο δεν πρόκειται να επηρεάσει τη συχνότητα της κάθετης μετάδοσης. Το θεραπευτικό σχήμα θα πρέπει να καθορίζεται με τη βοήθεια ειδικού σε παιδιατρικές λοιμώξεις, επειδή πρέπει να λαμβάνονται υπόψη το ικό φορτίο της μητέρας, ο αριθμός των CD4+ κυττάρων, ο τρόπος τοκετού και η έκθεση σε αντιρετροϊκά φάρμακα. Τα εκτεθειμένα βρέφη λαμβάνουν γενικά αντική θεραπεία για 4 έως 6 εβδομάδες, εκτός εάν τεκμηριωθεί η λοίμωξη. Για όλα τα εκτεθειμένα βρέφη, θα πρέπει να ξεκινά χημειοπροφύλαξη κατά του *P. jiroveci*, συνηθέστερα με τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, στις 4 έως 6 εβδομάδες ζωής. Η προφύλαξη θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να αποκλειστεί η λοίμωξη από τον HIV. Η πιθανότητα κάθετης μετάδοσης μπορεί να μειωθεί σε λιγότερο από 1% με την επιθετική χρήση της HAART για τη μείωση των ιικών φορτίων της μητέρας κάτω από τα όρια ανιχνευσιμότητας και με τη χρήση νεογνικής αντιρετροϊκής προφύλαξης.

Η αποτελεσματικότητα της πρόληψης της κάθετης μετάδοσης έχει οδηγήσει σε επιθετικές προσεγγίσεις στην περιγεννητική διαχείριση. Στις πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για τον έλεγχο των εγκύων και των νεογνών, το CDC συνιστά να προσφέρεται στις γυναίκες που γεννούν, και για τις οποίες δεν είναι γνωστό αν είναι μολυσμένες ή όχι από HIV, ταχεία εξέταση αντισωμάτων. Εάν τα αποτελέσματα είναι θετικά, θα πρέπει να προσφέρεται στη γυναίκα αντιρετροϊκή θεραπεία και καισαρική τομή χωρίς να αναμένονται τα αποτελέσματα μιας επιβεβαιωτικής εξέτασης.<sup>130</sup> Αυτή η επιθετική προσέγγιση αντικατοπτρίζει τη συναίνεση των κλινικών ότι ο κίνδυνος έκθεσης μιας μη μολυσμένης μητέρας ή ενός παιδιού σε αντιρετροϊκή θεραπεία και/ή χειρουργική επέμβαση αντισταθμίζεται από την πιθανότητα πρόληψης της κάθετης μετάδοσης αυτής της ανίατης λοίμωξης. Τα βρέφη με τεκμηριωμένη λοίμωξη HIV θα πρέπει να αξιολογούνται και να αντιμετωπίζονται από έμπειρο παιδιατρικό λοιμωξιολόγο, ο οποίος μπορεί να παρακολουθεί την ανταπόκριση στη θεραπεία καθώς και τις τοξικότητες της φαρμακευτικής αγωγής. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν ότι όλα τα παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους πρέπει να λαμβάνουν HAART ανεξάρτητα



**Εικ. 13.4** Επικαιροποιημένος αλγόριθμος για τη διαχείριση ασυμπτωματικών νεογνών που γεννιούνται από γυναίκες με ενεργές βλάβες έρπητα των γεννητικών οργάνων. ALT, τρανσαμινάση αλανίνης. ΚΝΣ, κεντρικό νευρικό σύστημα. ENY, εγκεφαλονωτιαίο υγρό. HSV, ιός του απλού έρπητα. PCR, αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης. SEM, δέρμα, οφθαλμοί και στόμα. Από Kimberlin DW, Baley J, Committee on Infectious Diseases και Committee on Fetus and Newborn. Guidance on Management of Asymptomatic Neonates Born to Women with Active Genital Herpes Lesions. *Pediatrics* 2013;131(2):e635–e646.



Εικ. 13.4, συνέχεια

από το υικό φορτίο ή την ανοσολογική κατάσταση τους. Η προφύλαξη από την πνευμονοκύστη θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι το βρέφος να γίνει 12 μηνών και να έχει αριθμό CD4+ κυττάρων κατάλληλο για την ηλικία του. Η ανάγκη χημειοπροφύλαξης έναντι λοίμωξης από άλλους ευκαιριακούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του συμπλέγματος *Mycobacterium avium-intracellulare*, του *Toxoplasma gondii* και διαφόρων ερπητοϊών, καθορίζεται από τον αριθμό CD4+ κυττάρων των ασθενών και την κλινική κατάσταση. Η συζήτηση συγκεκριμένων σχημάτων HAART ξεφεύγει από τους σκοπούς αυτού του κεφαλαίου. Η HAART έχει αυξήσει δραματικά το προσδόκιμο ζωής των βρεφών και των παιδιών με λοίμωξη HIV. Ελλείψει της δυνατότητας οριστικής ίασης, τα παιδιά που έχουν μολυνθεί από τον ιό HIV ενδέχεται να χρειάζονται δια βίου θεραπεία με φάρμακα που έχουν συσχετιστεί με πρόωρη στεφανιαία νόσο, αντίσταση στην ινσουλίνη και ευθραυστότητα των οστών. Το ατομικό και κοινωνικό κόστος της παρατεταμένης θεραπείας HAART δικαιολογεί και την τρέχουσα επιθετική εστίαση στην πρόληψη του HIV.

### Ιοί του αναπνευστικού συστήματος

Οι λοιμώξεις του αναπνευστικού είναι μεν συχνές στα νεογνά, αλλά πολλές είναι ασυμπτωματικές. Είναι πιθανό οι λοιμώξεις αυτές να είναι ασυμπτωματικές ως αποτέλεσμα των μητρικών διαπλακουντιακών αντισωμάτων και των αντισωμάτων του μητρικού γάλακτος.<sup>131</sup> Οι ιοί του αναπνευστικού, ωστόσο, μπορεί να αποτελέσουν αιτία οξέων αναπνευστικών νοσημάτων σε πρόωρα νεογνά, οδηγώντας σε ανάγκη για επανεισαγωγή, αυξημένη επιβάρυνση του συστήματος υγείας και μακροπρόθεσμη νοσηρότητα. Ο ανθρωπίνος μεταπνευμονοϊός (human metapneumovirus, HMPV), ο ρινοϊός και ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (respiratory syncytial virus, RSV) έχουν συσχετιστεί με βρογχικό άσθμα και υποτροπιάζοντα συριγμό, που αποτελούν συχνές μακροχρόνιες πνευμονικές επιπλοκές της προωρότητας.

Οι λοιμώξεις από τον HMPV εκδηλώνονται σε ετήσιες επιδημίες στα τέλη του χειμώνα και στις αρχές της άνοιξης, συμπίπτοντας με τους ιούς RSV και γρίπης. Η μέγιστη συχνότητα του HMPV παρατηρείται συνήθως 1-2 μήνες μετά τη μέγιστη συχνότητα του RSV. Σύμφωνα με

τις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες, ο επιπολασμός της λοίμωξης HMPV είναι δεύτερος μετά τον RSV. Οι ιογενείς λοιμώξεις συχνά δεν αναγνωρίζονται ως επιπλοκές στους ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN), εκτός από τις περιπτώσεις επιδημικών εξάρσεων. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι, με εξαίρεση την περίπτωση νοσοκομειακών επιδημικών εξάρσεων, οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού είναι ασυνήθιστες στη MENN.<sup>132</sup>

Ο RSV είναι ο αναπνευστικός ιός που απασχολεί περισσότερο τους νεογνολόγους, καθότι έχει τη ικανότητα να προκαλεί σημαντική νόσο στα πρόωρα βρέφη. Η ενδημική εποχή του RSV στις ΗΠΑ εκτείνεται συνήθως από τον Νοέμβριο έως τον Μάρτιο, με κάποια διακύμανση από περιοχή σε περιοχή. Τα βρέφη με χρόνια πνευμονική νόσο της προωρότητας, συγγενή καρδιοπάθεια και τα βρέφη που γεννήθηκαν σε ηλικία κύησης κάτω των 29 εβδομάδων κύησης θεωρούνται ότι διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο σοβαρής νόσησης από τον RSV. Επί δεκαετίες εφαρμοζόταν παθητική ανοσοποίηση, πρώτα με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη, στη συνέχεια με υψηλούς τίτλους ειδικής ανοσοσφαιρίνης (Respigam), έως ότου τελικά η μονοκλωνική παλιβιζουμάμπη (palivizumab) έλαβε άδεια κυκλοφορίας τον Ιούνιο του 1998 για τη μείωση της σοβαρής λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού που προκαλείται από τον RSV σε παιδιά με αυξημένο κίνδυνο για σοβαρή νόσο. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη προφυλακτική χρήση της παλιβιζουμάμπης έχουν επικαιροποιηθεί επανειλημμένα από την AAP, παράλληλα με δημοσίευση νεότερων δεδομένων σχετικά με τον μεγαλύτερο κίνδυνο νοσηλείας που οφείλεται σε λοίμωξη από RSV. Η πιο πρόσφατη οδηγία της AAP δημοσιεύθηκε το 2014, με τις ακόλουθες συστάσεις για την προφύλαξη βρεφών με παλιβιζουμάμπη κατά το πρώτο έτος της ζωής τους:<sup>133</sup>

- Βρέφη που γεννήθηκαν πριν από τις 29 εβδομάδες και 0 ημέρες κύησης.
- Πρόωρα βρέφη με χρόνια πνευμονική νόσο της προωρότητας που ορίζεται ως γέννηση σε ηλικία κύησης <32 εβδομάδων και ανάγκη για >21% οξυγόνο για τουλάχιστον 28 ημέρες μετά τη γέννηση.
- Αιμοδυναμικά σημαντική καρδιακή νόσος.
- Οι κλινικοί ιατροί μπορούν να χορηγήσουν έως και πέντε μηνιαίες δόσεις παλιβιζουμάμπης (15 mg/kg ανά δόση) κατά τη διάρκεια της ενδημικής περιόδου RSV για βρέφη που πληρούν τις προϋποθέσεις κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής.
- Οι πάροχοι φροντίδας υγείας μπορούν να επιλέξουν να συνεχίσουν την προφύλαξη και κατά το δεύτερο έτος της ζωής σε βρέφη με χρόνια πνευμονική νόσο και συνεχιζόμενη ανάγκη για ιατρική υποστήριξη (συμπληρωματικό οξυγόνο, χρόνια κορτικοστεροειδή, διουρητική θεραπεία).
- Η προφύλαξη θα πρέπει να διακόπτεται σε βρέφη που εμφανίζουν οξεία νόσο από RSV.

- Άλλες καταστάσεις στις οποίες μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προφύλαξης περιλαμβάνουν ορισμένες πνευμονικές ή νευρομυϊκές παθήσεις που μειώνουν την ικανότητα αποβολής των εκκρίσεων και καταστάσεις μείζονος ανοσοκαταστολής.

## Ηπατίτιδα Β και C

Η ηπατίτιδα Β και η ηπατίτιδα C ευθύνονται συνολικά για το μεγαλύτερο μέρος από τους 1,4 εκατομμύρια ετήσιους θανάτους που αποδίδονται σε ιογενή ηπατίτιδα. Υπάρχει αυξανόμενη ανησυχία για την περιγεννητική μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας C (HCV), η οποία είναι εντονότερη σε περιοχές όπου αυξάνεται η επίπτωση του HCV μεταξύ των νέων ενηλίκων και των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία. Η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών από τη μητέρα είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για μόλυνση από τον HCV. Υπάρχει άμεση ανάγκη να αυξηθούν οι προληπτικοί έλεγχοι για HCV μεταξύ των ατόμων υψηλού κινδύνου και να αυξηθούν οι διαγνωστικές εξετάσεις, ιδίως στα βρέφη που γεννιούνται από μητέρες μολυσμένες με HCV. Κάθετη μετάδοση του HCV συμβαίνει στο 5,8% των βρεφών που γεννιούνται από γυναίκες που έχουν μολυνθεί με HCV. Ο κίνδυνος μετάδοσης είναι υψηλότερος σε γυναίκες που έχουν επίσης συλλοίμωξη με HIV ή υψηλά ιικά φορτία HCV. Ο κίνδυνος μετάδοσης είναι πολύ χαμηλός εάν η μητέρα δεν έχει ανιχνεύσιμο HCV RNA κατά τη στιγμή του τοκετού. Ο κίνδυνος μπορεί επίσης να αυξηθεί με την παρατεταμένη ρήξη μεμβρανών ή την εσωτερική παρακολούθηση (monitoring) του εμβρύου. Ο θηλασμός δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο μετάδοσης.

Μια μελέτη ανέφερε ότι η συχνότητα ανίχνευσης του HCV μεταξύ των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας στις ΗΠΑ αυξήθηκε κατά 22% κατά την περίοδο 2011-2014. Οι περιπτώσεις ανίχνευσης του HCV σε παιδιά ηλικίας <2 ετών αυξήθηκαν κατά 14% και το ποσοστό των βρεφών που γεννήθηκαν από μητέρες μολυσμένες με HCV αυξήθηκε κατά 68%, από 0,19% σε 0,32%.<sup>134</sup> Υπάρχει ανάγκη να βελτιωθεί ο έλεγχος για τον HCV σε εγκύους υψηλού κινδύνου, να καταρτιστούν κατευθυντήριες οδηγίες για τη διερεύνηση των παιδιών που γεννιούνται από μητέρες θετικές στον HCV και να τυποποιηθεί ο ορισμός των περιγεννητικών περιπτώσεων HCV, με στόχο τη βελτίωση της έγκαιρης αναγνώρισης και της παραπομπής σε κατάλληλη φροντίδα για την πρόληψη των συνεπειών που σχετίζονται με τον HCV.

Η διάγνωση της λοίμωξης HCV στα βρέφη τίθεται όταν η εξέταση για HCV RNA βρεθεί θετική σε δύο ή περισσότερες περιστάσεις. Τα αντισώματα έναντι του ιού της ηπατίτιδας C δεν είναι χρήσιμα για τη διάγνωση πριν από την ηλικία των 18 μηνών, λόγω της πιθανότητας παθητικής μεταφοράς αντισωμάτων από τη μητέρα. Συνιστάται ο έλεγχος για HCV RNA να γίνεται συνήθως στην ηλικία των 2-3 μηνών και ξανά γύρω στους 6 μήνες.

Ως χρόνια λοίμωξη ορίζεται η επιμονή του HCV RNA για τουλάχιστον 6 μήνες. Η εξοφάνιση του HCV RNA σηματοδοτεί την ίαση της λοίμωξης. Τα περισσότερα παιδιά με λοίμωξη είναι ασυμπτωματικά και παρουσιάζουν μόνο ήπιας βαρύτητας διαταραχές, όπως ηπατομεγαλία ή παθολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων. Στα παιδιά με κάθετη μετάδοση, τα ποσοστά ίασης ποικίλλουν και κυμαίνονται συνολικά από 10%-55%.<sup>135</sup>

Επί του παρόντος δεν υπάρχουν εγκεκριμένες θεραπείες για βρέφη ή παιδιά με λοίμωξη HCV. Έχει αναφερθεί η χρήση συνδυασμένης θεραπείας με ριμπαβιρίνη (ribavirin) και ιντερφερόνη, αλλά οι παρενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές, όπως συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη, αιματολογικές διαταραχές, νευροψυχιατρικά συμπτώματα, θυρεοειδικές ή οφθαλμικές ανωμαλίες και διαταραχές της ανάπτυξης. Επειδή τα παιδιά συχνά παραμένουν ασυμπτωματικά κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και η ιστολογική εξέλιξη είναι αργή, η θεραπεία μπορεί να καθυστερήσει μέχρι την ηλικία των 3 ετών, ή ακόμη και μέχρι την ενηλικίωση. Οι οικογένειες των μολυσμένων παιδιών θα πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές σχετικά με τη φυσική πορεία της νόσου, τις θεραπευτικές επιλογές και τη μολυσματικότητα.

Σε αντίθεση με τα χαμηλά ποσοστά μετάδοσης του HCV, η συχνότητα περιγεννητικής μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) είναι αρκετά υψηλή. Εάν η μητέρα είναι θετική στο αντιγόνο e της ηπατίτιδας Β (HBeAg), το ποσοστό μετάδοσης είναι 70%-90%.<sup>136</sup> Το ποσοστό αυτό, λιγότερο από 10%, είναι πολύ χαμηλότερο εάν η μητέρα είναι θετική στο αντιγόνο επιφανείας της ηπατίτιδας Β (HBsAg) αλλά αρνητική στο HBeAg. Εάν μολυνθεί περιγεννητικά, το βρέφος έχει 90% πιθανότητα να καταστεί χρόνιος φορέας και στη συνέχεια 15%-25% κίνδυνο να πεθάνει από κίρρωση ή καρκίνο του ήπατος κατά την ενήλικη ζωή. Η μετάδοση κατά την περιγεννητική περίοδο ή στην πρώιμη παιδική ηλικία αντιπροσωπεύει περισσότερο από το ένα τρίτο των χρόνιων λοιμώξεων.<sup>137</sup> Η έγκαιρη αναγνώριση και η χορήγηση προφύλαξης στα βρέφη που γεννιούνται από μητέρες με HBV επιτυγχάνει μείωση του κινδύνου λοίμωξης κατά 85%-95%. Όλες οι έγκυοι θα πρέπει να ελέγχονται για HBV, ενώ όσες συνεχίζουν να διατρέχουν κίνδυνο μόλυνσης θα πρέπει να υποβάλλονται σε επαναληπτικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια του τοκετού. Το 2017, η AAP συνέστησε τα υγιή νεογνίδια να λαμβάνουν την πρώτη δόση εμβολίου κατά της ηπατίτιδας Β μέσα τις πρώτες 24 ώρες ζωής. Τα βρέφη μητέρων που είναι θετικά για HBsAg, καθώς και τα βρέφη με βάρος μικρότερο των 2 kg των οποίων η κατάσταση φορείας για HBsAg της μητέρας είναι άγνωστη, θα πρέπει να λαμβάνουν ανοσοσφαιρίνη ηπατίτιδας Β (HBIG) και εμβόλιο ηπατίτιδας Β εντός των πρώτων 12 ωρών ζωής. Εάν η κατάσταση φορείας του HBsAg είναι άγνωστη, τα βρέφη άνω των 2 kg θα πρέπει να λαμβάνουν εμβόλιο ηπατίτιδας Β εντός 12 ωρών από τη γέννηση και η μητέρα θα πρέπει να υποβάλλεται άμεσα σε

εξέταση για το HBsAg. Εάν η μητέρα βρεθεί θετική, θα πρέπει να χορηγηθεί HBIG το συντομότερο δυνατό. Τα εκτεθειμένα βρέφη θα πρέπει να ολοκληρώσουν το συνιστώμενο σχήμα εμβολιασμού κατά της ηπατίτιδας Β έως την ηλικία των 6 μηνών. Τα βρέφη που έχουν βάρος μικρότερο από 2000 g θα πρέπει να λάβουν τη συνιστώμενη δόση κατά τη γέννηση όπως παραπάνω, αλλά αυτή η πρώτη δόση δεν υπολογίζεται στις τρεις δόσεις του σχήματος εμβολιασμού. Η επόμενη δόση θα πρέπει να χορηγηθεί σε ηλικία 1 μηνός και το σχήμα εμβολιασμού να συνεχιστεί κανονικά. Συνεπώς, το βρέφος θα λάβει συνολικά τέσσερις δόσεις εμβολίου κατά της ηπατίτιδας Β. Μετά την ολοκλήρωση του σχήματος εμβολιασμού, τα βρέφη που γεννιούνται από μητέρες θετικές για το HBeAg θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για αντισώματα έναντι του αντιγόνου επιφανείας της ηπατίτιδας Β (anti-HBs) και για το HBsAg σε ηλικία 9-18 μηνών. Τα βρέφη με επίπεδα anti-HBs <10 θα πρέπει να επανεμβολιάζονται με το εμβολιαστικό σχήμα 3 δόσεων. Οι έγκυοι που βρίσκονται θετικές για HBsAg θα πρέπει να παραπέμπονται σε κατάλληλο ειδικό για αξιολόγηση και αντιμετώπιση της χρόνιας λοίμωξης από HBV. Η πρόσφατη ερευνητική βιβλιογραφία υποστηρίζει τη χρήση λαμιβουδίνης (lamivudine) για τη μείωση του κινδύνου ενδομήτριας μετάδοσης κατά τους τελευταίους μήνες της εγκυμοσύνης. Η τενοφοβίρη (tenofovir) και η τελμπιβουδίνη (telbivudine) έχουν επίσης αποδειχθεί ασφαλείς για χρήση στην εγκυμοσύνη, αλλά η λαμιβουδίνη χρησιμοποιείται εδώ και μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και έχει τα περισσότερα δεδομένα ασφαλείας. Προς το παρόν δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν την ανάγκη καισαρικής τομής για την πρόληψη της περιγεννητικής μετάδοσης του HCV στα βρέφη, ούτε αντενδείκνυται ο θηλασμός σε βρέφη που έλαβαν το συνιστώμενο σχήμα HBIG και εμβολίου ηπατίτιδας Β.<sup>137</sup>

## Ιός Ζίκα

Ο ιός Ζίκα είναι ένας φλαβιοϊός της οικογένειας Flaviviridae. Μεταδίδεται με έναν κύκλο μετάδοσης ανθρώπου-κουνουπιού-ανθρώπου. Απομονώθηκε αρκετές φορές από το κουνούπι *Aedes africanus* μετά την ανακάλυψή του το 1947. Αρχικά, δεν υπήρχε ανησυχία για μετάδοση στον άνθρωπο. Ωστόσο, με βάση μελέτες ορολογικού επιπολασμού φαίνεται ότι είχε ευρεία γεωγραφική κατανομή σε μεγάλο μέρος της Αφρικής και της Νοτιοανατολικής Ασίας, γεγονός που υποδηλώνει ότι η μόλυνση ανθρώπων ήταν συχνή. Υπήρξαν αναφορές για επιδημικές εξάρσεις στη Μικρονησία και τη Γαλλική Πολυνησία. Εντοπίστηκε για πρώτη φορά στην αμερικανική ήπειρο τον Μάρτιο του 2015, όταν εκδηλώθηκε κρούσμα εξανθηματικής ασθένειας στην πόλη Μπαΐα της Βραζιλίας. Μέχρι τον Δεκέμβριο του 2015, είχαν εντοπιστεί περίπου 1,3 εκατομμύρια κρούσματα. Μέχρι τον Μάρτιο του 2016, ο ιός είχε εξαπλωθεί σε τουλάχιστον 33 χώρες και εδάφη στην

αμερικανική ήπειρο.<sup>138</sup>

Το φθινόπωρο του 2015, ερευνητές στη Βραζιλία παρατήρησαν αύξηση των βρεφών που γεννήθηκαν με μικροκεφαλία στις περιοχές όπου αναφέρθηκε για πρώτη φορά ο ιός Ζίκα. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι ο ιός Ζίκα μπορεί να μεταδοθεί από τη μητέρα στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το RNA του ιού Ζίκα έχει ταυτοποιηθεί στο αμνιακό υγρό μητέρων των οποίων τα έμβρυα είχαν εγκεφαλικές ανωμαλίες που ανιχνεύθηκαν με υπερηχογράφημα, ενώ αντιγόνα και RNA του ιού έχουν ταυτοποιηθεί τόσο στον εγκεφαλικό ιστό και στον πλακούντα βρεφών που γεννήθηκαν με μικροκεφαλία, όσο και σε δείγματα ιστού από αποβολές. Δεν έχει καταγραφεί ως σήμερα περιστατικό μετάδοσης μέσω του μητρικού γάλακτος. Μπορεί να μεταδοθεί σεξουαλικά, καθώς και μέσω της δωρεάς αίματος ή ιστών.

Η περίοδος επώασης του ιού Ζίκα είναι άγνωστη, αλλά πιστεύεται ότι είναι μικρότερη από μία εβδομάδα. Τα συχνότερα συμπτώματα σε έναν πληθυσμό εγκύων γυναικών περιλάμβαναν κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, πυρετό, αρθρίτιδα ή αρθραλγία, μη πυώδη επιπεφυκίτιδα, μυαλγία, πονοκέφαλο, οπισθοοφθαλμικό πόνο, οίδημα και έμετο. Δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί με ακρίβεια το πλήρες φάσμα των συνεπειών της εμβρυϊκής λοίμωξης από τον ιό Ζίκα. Υπάρχουν ισχυρές επιστημονικές ενδείξεις που συνδέουν τη μικροκεφαλία με τη μητρική λοίμωξη από τον ιό Ζίκα. Ο κίνδυνος φαίνεται να είναι μεγαλύτερος κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, αλλά ορισμένες περιπτώσεις συνέβησαν ακόμα και στις 18 εβδομάδες κύησης. Έχουν επίσης παρατηρηθεί πρόωμη απώλεια του εμβρύου και οφθαλμικές ανωμαλίες (μικροφθαλμία, καταρράκτης, υποπλασία του οπτικού νεύρου) στα βρέφη. Άλλες ανωμαλίες του εγκεφάλου περιλαμβάνουν απουσία του μεσολοβίου, υδροκεφαλία, εγκεφαλικές ασβεστοποιήσεις, διάταση των κοιλιών, εγκεφαλική ατροφία και ανωμαλίες του σχηματισμού ελίκων και αυλάκων. Τα νευρολογικά επακόλουθα περιλαμβάνουν υπερτονία, υποτονία, ευερεθιστότητα, τρόμο, απώλεια ακοής και προβλήματα κατάποσης.<sup>139</sup> Η διάγνωση τίθεται με την ανίχνευση του ιικού νουκλεϊκού οξέος με αντίδραση αλυσιδωτής πολυμεράσης με αντίστροφη μεταγραφή (reverse transcription [RT]-PCR) και με την ανίχνευση IgM αντισωμάτων. Η διάγνωση με RT-PCR είναι δυνατή εντός 1 εβδομάδας από την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Αντίθετα, ιικό RNA έχει ανιχνευθεί στον ορό εγκύων γυναικών των οποίων το έμβρυο είχε ενδείξεις συγγενούς λοίμωξης για περίπου 10 εβδομάδες μετά τη μόλυνση. Η IgM αρχίζει να παράγεται

συνήθως εντός της πρώτης εβδομάδας μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων και παραμένει για αρκετούς μήνες. Ο συνιστώμενος εργαστηριακός έλεγχος για πιθανή συγγενή λοίμωξη από τον ιό Ζίκα περιλαμβάνει εξέταση για RNA του ιού Ζίκα στον ορό και στα ούρα, καθώς και για αντισώματα IgM έναντι του ιού Ζίκα στον ορό. Εάν ληφθεί ENY, θα πρέπει να υποβάλλεται σε έλεγχο RT-PCR και IgM. Επί του παρόντος, τα δείγματα αποστέλλονται σε εργαστήριο αναφοράς.

Η θεραπεία είναι συνήθως υποστηρικτική για τα συμπτώματα, καθώς δεν υπάρχει επί του παρόντος διαθέσιμη ειδική αντιική θεραπεία. Τα μέτρα πρόληψης και ελέγχου επικεντρώνονται στην αποφυγή των τσιμπημάτων κουνουπιών, στη μείωση της σεξουαλικής μετάδοσης και στον έλεγχο του κουνουπιού φορέα. Συνιστάται στις εγκύους να αποφεύγουν περιοχές με συνεχιζόμενη μετάδοση του ιού Ζίκα και τις σεξουαλικές επαφές χωρίς προφυλάξεις με συντρόφους που διατρέχουν κίνδυνο μόλυνσης από τον ιό Ζίκα, καθώς και να χρησιμοποιούν μεθόδους για την αποφυγή τσιμπημάτων κουνουπιών, όπως εντομοαπωθητικά, εφαρμογή περμεθρίνης στα ρούχα, κουνουπιέρες, σίτες παραθύρων και κλιματισμός.<sup>138</sup> Τα ζευγάρια που έχουν πιθανή έκθεση στον ιό Ζίκα και σκέφτονται να κυοφορήσουν θα πρέπει να αναβάλλουν την εγκυμοσύνη για 6 μήνες μετά την πιθανή έκθεση ή τη διάγνωση του Ζίκα. Οι έγκυοι που αναφέρουν συμπτώματα νόσου συμβατής με μόλυνση από τον ιό Ζίκα εντός 2 εβδομάδων από την επιστροφή τους από περιοχή με μετάδοση του ιού Ζίκα θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για τον ιό αυτό.

Η κλινική διαχείριση των βρεφών που γεννιούνται με κλινικά ευρήματα που συνάδουν με συγγενή λοίμωξη από τον ιό Ζίκα περιλαμβάνει εργαστηριακό έλεγχο για τη διάγνωση του Ζίκα, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, υπερηχογράφημα κεφαλής, πλήρη οφθαλμολογική αξιολόγηση και εξέταση της ακοής σε ηλικία 1 μηνός. Μπορεί επίσης να δικαιολογείται παραπομπή σε ειδικό σε θέματα ανάπτυξης, υπηρεσίες πρόωμης παρέμβασης, νευρολόγο, γενετιστή και λοιμωξιολόγο. Τα βρέφη που γεννιούνται χωρίς κλινικά ευρήματα συμβατά με συγγενή λοίμωξη από τον Ζίκα, αλλά οι μητέρες τους είχαν εργαστηριακές ενδείξεις πιθανής λοίμωξης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, θα πρέπει να υποβάλλονται στην ίδια αξιολόγηση που συνιστάται για τα βρέφη με κλινικά ευρήματα. Θα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται για συμπτώματα που μπορεί να αναπτυχθούν με την πάροδο του χρόνου, όπως προβλήματα ακοής, αναπτυξιακές καθυστερήσεις και διαταραχές της όρασης.<sup>139</sup>

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 13.1

Ένα βρέφος γεννιέται με κολπικό τοκετό στις 39 εβδομάδες κύησης, από μητέρα με γνωστή γονοκοκκική και χλαμυδιακή τραχηλίτιδα. Η κατάσταση φορείας της μητέρας ως προς τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), την ηπατίτιδα Β και τη σύφιλη είναι άγνωστη. Το μωρό λαμβάνει οφθαλμική αλοιφή ερυθρομυκίνης 0,5% και ενδομυϊκή βιταμίνη Κ.

Ποιο (ποια) από τα παρακάτω είναι αληθές/ή;

1. Το βρέφος έχει 30% πιθανότητα να αναπτύξει νεογνική οφθαλμία από *N. gonorrhoeae* και 25% πιθανότητα να την αναπτύξει από *C. trachomatis*.
2. Το βρέφος θα πρέπει να λάβει μια δόση 25 έως 50 mg/kg ενδομυϊκής κεφτριαξόνης.
3. Το βρέφος θα πρέπει να λάβει θεραπεία με από του στόματος ερυθρομυκίνη για 2 εβδομάδες.
4. Το βρέφος πρέπει να λάβει εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β και ανοσοσφαιρίνη κατά της ηπατίτιδας Β (HBIG) εντός 12 ωρών από τη γέννηση.

Η σωστή απάντηση είναι η 2.

Η συνήθης οφθαλμική προφύλαξη με ερυθρομυκίνη 0,5%, τετρακυκλίνη 1% ή νιτρικό άργυρο 1% είναι αποτελεσματική κατά περισσότερο από 95% στην πρόληψη της γονοκοκκικής οφθαλμίας νεογνού. Ελλείψει προφύλαξης, το νεογνό θα είχε περίπου 30% πιθανότητα ανάπτυξης γονοκοκκικής νόσου. Αυτή η προφύλαξη, ωστόσο, είναι αναποτελεσματική στην πρόληψη της χλαμυδιακής νόσου. Περίπου το 50% των βρεφών που γεννιούνται από μητέρες με λοίμωξη από χλαμύδια θα έχουν ρινοφαρυγγική λοίμωξη. Τα μισά από αυτά τα μολυσμένα παιδιά θα αναπτύξουν αργότερα νεογνική οφθαλμία. Τα βρέφη που γεννιούνται από μητέρα

που είναι γνωστό ότι έχει μολυνθεί με *N. gonorrhoeae* θα πρέπει να λαμβάνουν τη συνήθη οφθαλμική προφύλαξη, καθώς και μία εφάπαξ δόση ενδομυϊκής κεφτριαξόνης σε δόση 25 έως 50 mg/kg, έως μια μέγιστη δόση 125 mg. Η θεραπεία αυτή προλαμβάνει αποτελεσματικά τη γονοκοκκική οφθαλμική νεογνική νόσο και τη διάχυτη γονοκοκκική νόσο. Τα χλαμύδια δεν προκαλούν διάχυτη λοίμωξη. Αν και το 10% των βρεφών που γεννιούνται από μητέρες με χλαμυδιακή λοίμωξη θα αναπτύξουν πνευμονία, τα χλαμύδια δεν διασπείρονται σε όλο τον οργανισμό, ούτε προκαλούν οξεία, απειλητική για την όραση οφθαλμική νόσο. Η συσχέτιση μεταξύ νεογνικής έκθεσης σε ερυθρομυκίνη και της υπερτροφικής πυλωρικής στένωσης, σε συνδυασμό με τις σχετικά ήπιες συνέπειες της χλαμυδιακής λοίμωξης καθιστούν μη επιθυμητή τη συνταγογράφηση της ερυθρομυκίνης ως προφυλακτική αγωγή. Σε περιπτώσεις τεκμηριωμένης νεογνικής χλαμυδιακής λοίμωξης, τα οφέλη της ερυθρομυκίνης υπερτερούν των κινδύνων.

Παρόλο που η ηπατίτιδα Β μεταδίδεται εύκολα κάθετα, το εμβόλιο είναι αρκετά αποτελεσματικό για την πρόληψη της νόσου. Τα βρέφη άνω των 2 kg πρέπει να λαμβάνουν το εμβόλιο εντός 12 ωρών από τη γέννηση, ενόσω η μητέρα εξετάζεται για το αντιγόνο επιφανείας της ηπατίτιδας Β (HBsAg). Εάν βρεθεί θετική για το αντιγόνο, το βρέφος θα πρέπει στη συνέχεια να λάβει HBIG. Επιπλέον, η μητέρα θα πρέπει να εξετάζεται για σύφιλη και λοίμωξη από τον ιό HIV. Μόνο τα βρέφη μητέρων που είναι θετικές στο HBsAg ή τα βρέφη βάρους μικρότερου των δύο kg των οποίων η κατάσταση φορείας HBsAg της μητέρας είναι άγνωστη θα πρέπει να λαμβάνουν HBIG και εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β εντός των πρώτων 12 ωρών ζωής.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 13.2

Ένα άρρεν βρέφος ηλικίας 3 εβδομάδων προσκομίζεται στο τμήμα επείγοντων περιστατικών με φυσαλιδώδεις βλάβες στον μηρό και την κοιλιά. Οι φυσαλίδες φαίνεται να περιέχουν θολό υγρό και περιβάλλονται από ερυθρηματώδη βάση. Το βρέφος είναι άπυρετο και δεν έχει όψη πάσχοντος.

Ποιο από τα ακόλουθα είναι αληθές;

1. Οι φυσαλίδες θα πρέπει να ραγούν για τη λήψη δειγμάτων για ικές και βακτηριακές καλλιέργειες.
2. Η απουσία μητρικού ιστορικού λοίμωξης από τον ιό του απλού έρπητα των γεννητικών οργάνων (HSV) καθιστά την αιτία αυτή απίθανη.
3. Οι μητέρες με ενεργό, υποτροπιάζοντα έρπητα των γεννητικών οργάνων έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο κάθετης μετάδοσης.
4. Το εξίδρωμα από τις βλάβες είναι ανεπαρκές για την εξέταση για τον HSV.

Οι σωστές απαντήσεις είναι οι 1 και 4.

Η διαφορική διάγνωση για τις φυσαλιδώδεις βλάβες περιλαμβάνει το μολυσματικό κηρίο και τη λοίμωξη από τον HSV ή τον ιό της ανεμευλογιάς-ζωστήρα. Εάν αυτές οι βλάβες είναι πιο έντονες στην περιοχή της πάνας, η *C. albicans* είναι επίσης μια πιθανότητα. Περίπου το 60% έως

80% των βρεφών με νεογνική λοίμωξη από HSV γεννιούνται από μητέρες χωρίς κλινικό ιστορικό νόσου από HSV. Αν και οι μητέρες με ενεργό υποτροπιάζουσα λοίμωξη από HSV γεννούν την πλειονότητα των μολυσμένων βρεφών, ο κίνδυνος μετάδοσης στο βρέφος είναι μεγαλύτερος σε μητέρα με πρώτο επεισόδιο πρωτοπαθούς λοίμωξης. Η τελευταία κατάσταση συνεπάγεται μητέρα χωρίς προστατευτικά αντισώματα έναντι του HSV. Τόσο η καλλιέργεια όσο και η εξέταση αντιγόνων για τον HSV βασίζονται στη συλλογή μολυσμένων κυττάρων. Για τη διάγνωση θα πρέπει να γίνεται απόξεση της βάσης της φυσαλίδας.

Η χρώση κατά Gram ενός δείγματος από μια βλάβη δίνει αρνητικό αποτέλεσμα. Η δοκιμή άμεσου φθορίζοντος αντισώματος είναι θετική για τον HSV-2.

Ποιο/α από τα ακόλουθα είναι αληθές/ή;

1. Το βρέφος πρέπει να υποβληθεί σε οσφυονωτιαία παρακέντηση.
2. Το βρέφος θα πρέπει να εισαχθεί στο νοσοκομείο για ενδοφλέβια θεραπεία με ακυκλοβίρη για τουλάχιστον 2 εβδομάδες.
3. Αυτός ο ασθενής θα παρουσιάσει πιθανότατα αύξηση των επιπέδων τρανσαμινασών.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 13.2 *συνέχεια*

4. Εάν πραγματοποιηθεί οσφυονωτιαία παρακέντηση και τα αποτελέσματα είναι αρνητικά, το βρέφος μπορεί να αντιμετωπιστεί με θεραπεία από το στόμα.

Οι σωστές απαντήσεις είναι 1 και 2.

Η νεογνική λοίμωξη από HSV διακρίνεται κλασικά σε τρεις διαφορετικές κλινικές εικόνες. Η πιο σοβαρή και πιο πρώιμη είναι η διάχυτη νόσος. Αυτή εκδηλώνεται συνήθως την πρώτη εβδομάδα της ζωής, με συστηματική νόσο και συμμετοχή πολλαπλών οργάνων. Συνοδεύεται από υψηλή θνησιμότητα. Η πλειονότητα αυτών των ασθενών παρουσιάζει σημαντική ηπατίτιδα. Η επόμενη σε σειρά βαρύτητας μορφή είναι η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα. Αυτή η κλινική εικόνα παρατηρείται συνήθως γύρω στις 3 εβδομάδες ζωής και χαρακτηρίζεται από κλινικές εκδηλώσεις που μπορεί να είναι τόσο ανεπαίσθητες όσο ο πυρετός χωρίς εστία ή τόσο θορυβώδεις όσο οι σοβαρές μεταβολές της νοητικής κατάστασης και οι επιληπτικές κρίσεις. Εξέταση εκλογής για τη διάγνωση αυτής της νόσου είναι η αλυσιδωτή αντί-

δραση πολυμεράσης (PCR) του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY). Η λοίμωξη από HSV περιλαμβάνεται σαφώς στη διαφορική διάγνωση κάθε νεογνού με «άσηπτη» μηνιγγίτιδα. Ο ασθενής σε αυτή την περιγραφή κλινικής περίπτωσης παρουσιάζει τον πιο ήπιο τύπο νεογνικής νόσου HSV: δέρμα, οφθαλμοί και στόμα (SEM). Ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε οσφυονωτιαία παρακέντηση, διότι ένα θετικό αποτέλεσμα PCR στο ENY θα είχε προγνωστικές επιπτώσεις και θα παρέτεινε τη διάρκεια της θεραπείας. Ακόμη και αν είναι σε καλή γενική κατάσταση, αν δεν αντιμετωπιστούν συστηματικά, τα βρέφη με αυτή την εικόνα αναπτύσσουν διάχυτη νόσο στο 70% των περιπτώσεων. Η ακυκλοβίρη πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως για 2 εβδομάδες λόγω της εξαιρετικά φτωχής βιοδιαθεσιμότητας της από το στόμα. Η δοσολογία και η αποτελεσματικότητα των νεότερων, υψηλότερης βιοδιαθεσιμότητας αντιικών παραγόντων για τη θεραπεία αυτών των βρεφών δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 13.3

Η μητέρα ενός πρόωρου βρέφους μεταγεννητικής ηλικίας 42 ημερών και ηλικίας κύησης 32 εβδομάδων σας ρωτά σχετικά με τον κατάλληλο χρόνο εμβολιασμού και την ανάγκη προφύλαξης από τη μόλυνση από τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV). Το βρέφος ζυγίζει επί του παρόντος 2700 g και, μετά την επιστροφή του στο σπίτι, θα συνεχίσει να λαμβάνει συμπληρωματικό οξυγόνο μέσω ρινικής κάνουλας λόγω χρόνιας πνευμονικής νόσου.

Ποιο/ποιά από τα ακόλουθα είναι αληθές/ή;

1. Το βρέφος πρέπει να λάβει τις ίδιες ανοσοποιήσεις όπως κάθε βρέφος 6 εβδομάδων.
2. Το βρέφος θα πρέπει να λάβει μία εφάπαξ δόση εμβολίου κατά της γρίπης 0,25 ml τον Ιανουάριο και μία δεύτερη δόση 0,25 ml ένα μήνα αργότερα.
3. Το κατά πόσον απαιτείται θεραπεία με μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του RSV (παλιβιζουμάμπη) σε βρέφη όπως αυτό το πρόωρο βρέφος κύησης 32 εβδομάδων είναι αμφιλεγόμενο.
4. Οι εμβολιασμοί θα πρέπει να χορηγηθούν όταν το βρέφος φτάσει σε διορθωμένη ηλικία 6 εβδομάδων.

Η σωστή απάντηση είναι το 1.

Το αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της πολιομυελίτιδας, το συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, το εμβόλιο έναντι του αιμόφιλου ινφλουένζας Β και το DTaP (διφθερίτιδα, τέτανος και ακυτταρικό κοκκύτη) είναι όλα ασφαλή και

προκαλούν ανοσολογική απάντηση σε αυτόν τον πληθυσμό. Το βρέφος πρέπει να ανοσοποιείται όπως κάθε άλλο βρέφος. Εάν το βρέφος δεν έχει ήδη λάβει την πρώτη δόση του εμβολίου κατά της ηπατίτιδας Β, θα ήταν σκόπιμο να χορηγηθεί σε αυτό το σημείο. Εάν ένα βρέφος που ζύγιζε λιγότερο από 2000 γραμμάρια έλαβε την πρώτη δόση του εμβολίου ηπατίτιδας Β κατά τη γέννηση λόγω παραγόντων κινδύνου της μητέρας, η δόση αυτή δεν θα πρέπει να προσμετρηθεί στις τρεις δόσεις που απαιτούνται για την ολοκλήρωση του εμβολιαστικού σχήματος. Η πρώτη προσμετρούμενη δόση μπορεί να χορηγηθεί οποτεδήποτε μετά την ηλικία των 4 εβδομάδων.

Το αδρανοποιημένο εμβόλιο της γρίπης δεν πρέπει να χορηγείται πριν από την ηλικία των 6 μηνών. Την πρώτη φορά που πρόκειται να χορηγηθεί σε παιδί κάτω των 3 ετών, οι δόσεις θα πρέπει να χωριστούν, όπως περιγράφεται παραπάνω.

Παρόλο που υπάρχει διαμάχη σχετικά με την ανάγκη χορήγησης παλιβιζουμάμπης σε ένα υγιές βρέφος που γεννήθηκε μετά την 32η εβδομάδα κύησης, υπάρχει συναίνεση ότι τα βρέφη ηλικίας μικρότερης των 2 ετών με χρόνια πνευμονική νόσο της προωρότητας που χρειάζονται θεραπεία εντός 6 μηνών από την έναρξη της ενδημικής περιόδου του RSV θα πρέπει να λαμβάνουν προφύλαξη με αντισώματα τουλάχιστον για την πρώτη τέτοια περίοδο.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Shane A, Stoll B. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *J Infect.* 2014;68:S24–S32.
2. Schrag SJ, Stoll BJ. Early-onset neonatal sepsis in the era of widespread intrapartum chemoprophylaxis. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(10):939–940.
3. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002–2003. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(7):635–639.
4. Baltimore RS, Huie SM, Meek JI, et al. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics.* 2001;108(5):1094–1098.
5. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Network. *Semin Perinatol.* 2003;27(4):293–301.
6. Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD. Group B streptococcal disease in the United States, 1990: report from a multistate active surveillance system. *MMWR CDC Surveill Summ.* 1992;41(6):25–32.
7. Schuchat A, Zywickii S, Dinsmoor MJ, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics.* 2000;105:21–26.
8. Fielkow S, Reuter S, Gotoff SP. Cerebrospinal fluid examination in symptom-free infants with risk factors for infection. *J Pediatr.* 1991;119(6):971–973.
9. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics.* 2006;117(4):1094–1100.
10. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2004;113(5):1181–1186.
11. Mtitimila EI, Cooke RW. Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD004495.
12. Gordon A, Jeffery HE. Antibiotic regimens for suspected late-onset sepsis in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD004501.
13. American Academy of Pediatrics. Group B streptococcal infections. In: Kimberlin DW, ed. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:745–750.
14. Lin FY, Clemens JD, Azimi PH, et al. Capsular polysaccharide types of group B streptococcal isolates from neonates with early-onset systemic infection. *J Infect Dis.* 1998;177(3):790–792.
15. Zaleznik DF, Rench MA, Hillier S, et al. Invasive disease due to group B streptococcus in pregnant women and neonates from diverse population groups. *Clin Infect Dis.* 2000;30(2):276–281.
16. Davies HD, Raj S, Adair C, et al. Population-based active surveillance for neonatal group B streptococcal infections in Alberta, Canada: implications for vaccine formulation. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(9):879–884.
17. Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med.* 1986;314(26):1665–1669.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR* 2010;59(No. RR-10):1–32.
19. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med.* 2000;342(1):15–20.
20. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *New Engl J Med.* 2002;347(4):233–239.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Diminishing racial disparities in early-onset neonatal group B streptococcal disease—United States, 2000–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53(23):502–505.
22. Baker CJ, Paoletti LC, Rench MA, et al. Immune response of healthy women to 2 different group B streptococcal type V capsular polysaccharide-protein conjugate vaccines. *J Infect Dis.* 2004;189(6):1103–1112.
23. Baker CJ, Paoletti LC, Wessels MR, et al. Safety and immunogenicity of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccines for group B streptococcal types Ia and Ib. *J Infect Dis.* 1999;179(1):142–150.
24. Baker CJ, Rench MA, Fernandez M, et al. Safety and immunogenicity of a bivalent group B streptococcal conjugate vaccine for serotypes II and III. *J Infect Dis.* 2003;188(1):66–73.
25. Baker CJ, Rench MA, McInnes P. Immunization of pregnant women with group B streptococcal type III capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Vaccine.* 2003;21(24):3468–3472.
26. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases: Group B streptococcal infections. In: Pickering L, ed. *Red book: 2006 report of the Committee on Infectious Diseases.* 27th ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 2006:620–627.
27. Archer GL, Climo MW. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38(10):2231–2237.
28. John MA, Pletch C, Hussain Z. In vitro activity of quinupristin/dalfopristin, linezolid, telithromycin and comparator antimicrobial agents against 13 species of coagulase-negative staphylococci. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50(6):933–938.
29. Sieradzki K, Villari P, Tomasz A. Decreased susceptibilities to teicoplanin and vancomycin among coagulase-negative methicillin-resistant clinical isolates of staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(1):100–107.
30. Inglis GD, Davies MW. Prophylactic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with umbilical artery catheters. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD004697.
31. Inglis GD, Davies MW. Prophylactic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with umbilical venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD005251.
32. Craft AP, Finer NN, Barrington KJ. Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001971.
33. Garland JS, Alex CP, Henrickson KJ, et al. A vancomycin-heparin lock solution for prevention of nosocomial bloodstream infection in critically ill neonates with peripherally inserted central venous catheters: a prospective, randomized trial. *Pediatrics.* 2005;116(2):e198–205.
34. O’Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infec-

- tions. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51(RR-10):1–29.
35. National Nosocomial Infections Surveillance System : National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004;32(8):470–485.
  36. David MD, Kearns AM, Gossain S, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: nosocomial transmission in a neonatal unit. *J Hosp Infect*. 2006;64(3):244–250.
  37. Healy CM, Hulten KG, Palazzi DL, et al. Emergence of new strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2004;39(10):1460–1466.
  38. Huang YC, Chou YH, Su LH, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and its association with infection among infants hospitalized in neonatal intensive care units. *Pediatrics*. 2006;118(2):469–474.
  39. Nambiar S, Herwaldt LA, Singh N. Outbreak of invasive disease caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in neonates and prevalence in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4(2):220–226.
  40. Saiman L, Cronquist A, Wu F, et al. An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(5):317–321.
  41. Chapman RL, Faix RG. Invasive neonatal candidiasis: an overview. *Semin Perinatol*. 2003;27(5):352–356.
  42. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2002;347(4):240–247.
  43. Feja KN, Wu F, Roberts K, et al. Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study. *J Pediatr*. 2005;147(2):156–161.
  44. Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, et al. Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995–2004. *Pediatrics*. 2006;117(5):1680–1687.
  45. Benjamin DK, Ross K, McKinney RE, et al. When to suspect fungal infections in neonates: a clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics*. 2000;106(4):712–718.
  46. Clerihew L, McGuire W. Systemic antifungal drugs for invasive fungal infection in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003953.
  47. Baley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B, et al. Fungal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics*. 1986;78(2):225–232.
  48. Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006;117(1):84–92.
  49. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(12):1119–1124.
  50. Shetty SS, Harrison LH, Hajjeh RA, et al. Determining risk factors for candidemia among newborn infants from population-based surveillance: Baltimore, Maryland, 1998–2000. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(7):601–604.
  51. Baley JE, Silverman R. Systemic candidiasis: cutaneous manifestations in low birth weight infants. *Pediatrics*. 1988;82(2):211–215.
  52. Benjamin DK, Stoll BJ, Gantz MG, et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics*. 2010;126(4):e865–e873.
  53. Levy I, Shalit I, Askenazi S, et al. Duration and outcome of persistent candidaemia in newborn infants. *Mycoses*. 2006;49(3):197–201.
  54. Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: clinical manifestations and epidemiology. *Pediatrics*. 1984;73(2):144–152.
  55. Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Mangum B, et al. Neonatal *Candida* meningitis: significance of cerebrospinal fluid parameters and blood cultures. *J Perinatol*. 2007;27(2):97–100.
  56. Baley JE, Ellis F. Neonatal candidiasis: ophthalmologic infection. *Semin Perinatol*. 2003;27(5):401–5.
  57. Fisher RG, Karlowicz M, Lall-Trail J. Very low prevalence of endophthalmitis in very low birthweight infants who survive candidemia. *J Perinatol*. 2005;25(6):408–11.
  58. Karlowicz MG, Giannone PJ, Pestian J, et al. Does candidemia predict threshold retinopathy of prematurity in extremely low birth weight ( $\leq 1000$  g) neonates? *Pediatrics*. 2000;105(5):1036–1040.
  59. Manzoni P, Maestri A, Leonessa M, et al. Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. *J Perinatol*. 2006;26(1):23–30.
  60. Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, et al. Systemic *Candida* infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(6):499–504.
  61. Adler-Shohet F, Waskin H, Lieberman JM. Amphotericin B lipid complex for neonatal invasive candidiasis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84(2):F131–F133.
  62. Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low birth-weight infants: therapeutic toxicity. *Pediatrics*. 1984;73(2):153–157.
  63. Juster-Reicher A, Leibovitz E, Linder N, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of neonatal candidiasis in very low birth weight infants. *Infection*. 2000;28(4):223–226.
  64. Driessen M, Ellis JB, Cooper PA, et al. Fluconazole vs. amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicaemia: a prospective randomized trial. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15(12):1107–1112.
  65. Wainer S, Cooper PA, Gouws H, et al. Prospective study of fluconazole therapy in systemic neonatal fungal infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(8):763–767.
  66. Manzoni P, Rizzollo S, Franco C, et al. Role of echinocandins in the management of fungal infections in neonates. *Jour Mat Fet Neonatal Med*. 2010;23(suppl 3):49–52.
  67. Botero-Calderon L, Benjamin D, Cohen-Wolkowicz M. Advances in the treatment of invasive neonatal candidiasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(7):1035–1048.
  68. Larson E, Silberger M, Jacob K, et al. Assessment of alternative hand hygiene regimens to improve skin health among neonatal intensive care unit nurses. *Heart Lung*. 2000;29(2):136–142.
  69. Burwell LA, Kaufman D, Blakely J, et al. Antifungal prophylaxis to prevent neonatal candidiasis: a survey of perinatal physician practices. *Pediatrics*. 2006;118(4):e1019–e1026.
  70. Healy CM, Baker CJ, Zaccaria E, et al. Impact of fluconazole prophylaxis on incidence and outcome of invasive candidiasis

- in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr*. 2005;147(2):166–171.
71. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1660–1666.
72. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et al. Twice weekly fluconazole prophylaxis for prevention of invasive *Candida* infection in high-risk infants of <1000 grams birth weight. *J Pediatr*. 2005;147(2):172–179.
73. Manzoni P, Arisio R, Mostert M, et al. Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonization and fungal systemic infections in preterm neonates: a single-center, 6 year, retrospective cohort study. *Pediatrics*. 2005;117(1):e22–e32.
74. Austin N, Darlow BA, McGuire W. Prophylactic oral/topical non-absorbed antifungal agents to prevent invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD003478.
75. Violaris K, Carbone T, Bateman D, et al. Comparison of fluconazole and nystatin oral suspensions for prophylaxis of systemic fungal infection in very low birthweight infants. *Am J Perinatol*. 2010;27(1):73–78.
76. Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, et al. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics*. 2001;107(2):293–8.
77. Sarvikivi E, Lyytidainen O, Soll DR, et al. Emergence of fluconazole resistance in a *Candida parapsilosis* strain that caused infections in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol*. 2005;43(6):2729–35.
78. Dong Y, Speer C. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100:F257–F263.
79. Simon A, Tenenbaum T. Surveillance of multidrug-resistant gram-negative pathogens in high-risk neonates – does it make a difference? *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(4):407–409.
80. American Academy of Pediatrics. Gonococcal infection. In: Pickering L, eds. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 2006:301–309.
81. American Academy of Pediatrics. Chlamydia trachomatis. In: Pickering L, ed. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 2006:252–257.
82. Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2016*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services; 2017.
83. Brian LP, Manuli M, Rai B, et al. Long-bone radiographic abnormalities as a sign of active congenital syphilis in asymptomatic newborns. *Pediatrics*. 1991;88(5):1037–1040.
84. Walker GJ. Antibiotics for syphilis during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD001143.
85. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases: Syphilis. In: Pickering L, ed. *Red book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 2006:631.
86. Bialas K, Swamy G, Permar S. Perinatal cytomegalovirus infection: epidemiology, prevention, and treatment. *NeoReviews*. 2015;16(4):e231–e235.
87. Stagno S, Pass RF, Cloud G, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy: incidence, transmission to fetus and clinical outcome. *JAMA*. 1986;256(14):1904–1908.
88. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, et al. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with pre-conceptual immunity. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1366–1371.
89. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, et al. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet*. 2001;357(9255):513–518.
90. Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, et al. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 1997;130(4):624–630.
91. Lanzieri T, Chung W, Flores M, et al. Hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 2017;139(3):e20162610.
92. Lopez A, Lanzieri T, Claussen A, et al. Intelligence and academic achievement with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 2017;140(5):e20171517.
93. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, et al. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med*. 1992;326(10):663–667.
94. Wren SM, Fielder AR, Bethell D, et al. Cytomegalovirus retinitis in infancy. *Eye*. 2004;18(4):389–392.
95. De Vries LS, Gunardi H, Barth PG, et al. The spectrum of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Neuropediatrics*. 2004;35(2):113–119.
96. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, et al. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet*. 2001;357(9255):513–518.
97. Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med*. 2011;364(22):2111–2118.
98. Barbi M, Binda S, Primache V, et al. Cytomegalovirus DNA detection in Guthrie cards: a powerful tool for diagnosing congenital infection. *J Clin Virol*. 2000;17(3):159–165.
99. Lazzarotto T, Varani S, Guerra B, et al. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2000;137(1):90–95.
100. Nigro G, Adler SP, La Torre R, et al. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2005;353(13):1350–1362.
101. La Torre R, Nigro G, Mazzocco M, et al. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *Clin Infect Dis*. 2006;43(8):994–1000.
102. Kimberlin DW, Chin-Yu L, Sanchez PJ, et al. The effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2003;143:16–25.
103. Oliver SE, Cloud GA, Sanchez PJ, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol*. 2009;46(suppl 4):S22–S26.
104. Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015;372(10):933–943.
105. American Academy of Pediatrics. Herpes Simplex. In: Kimberlin DW, ed. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:432–445.

106. Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE, et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States. 1976 to 1994. *N Engl J Med.* 1997;337(16):1105–1111.
107. Xu F, Mc Quillan GM, Kottiri BJ, et al. Trends in herpes simplex virus type 2 infection in the United States. In: *42nd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America: September 30-October 3.* 2004. Boston, MA. Abstract 739.
108. Armstrong GL, Schillinger J, Markowitz L, et al. Incidence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States. *Am J Epidemiol.* 2001;153:912–920.
109. Brown ZA, Selke S, Zeh J, et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med.* 1997;337:509–515.
110. Kimberlin D, Baley J, et al. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. *Pediatrics.* 2013;131(2):e635–e646.
111. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, et al. Effect of serological status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA.* 2003;289:203–209.
112. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, et al. Effect of serological status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA.* 2003;289:203–209.
113. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, et al. Effect of serological status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA.* 2003;289:203–209.
114. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Natural history of neonatal herpes viral infections in the acyclovir era. *Pediatrics.* 2001;108(2):223–229.
115. American Academy of Pediatrics. Herpes simplex. In: Kimberlin DW, ed. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:432–445.
116. Arvin AM, Whitley RJ, Gutierrez KM. Herpes simplex virus infections. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* Philadelphia, PA: Saunders; 2006.
117. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Natural history of neonatal herpes viral infections in the acyclovir era. *Pediatrics.* 2001;108(2):223–229.
118. Kimberlin DW, Baley J. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. *Pediatrics.* 2013;131:e635–e646.
119. Centers for Disease Control and Prevention. *HIV/AIDS Surveillance Report.* Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2006; 2005.
120. Centers for Disease Control and Prevention. *HIV Surveillance Report.* Vol. 28. 2016. <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html>. Published November 2017. Accessed July 2, 2019.
121. Simonds RJ, Oxtoby MJ, Caldwell MB, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia among US children with perinatally acquired HIV infection. *JAMA.* 1993;270(4):470–473.
122. Krogstad P, Uittenbogaart CH, Dickover R, et al. Primary HIV infection of infants: the effects of somatic growth on lymphocyte and virus dynamics. *Clin Immunol.* 1999;92(1):25–33.
123. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases: Human immunodeficiency virus infection. In: Pickering L, ed. *Red book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006:378.
124. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(18):1173–1180.
125. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;29(5):484–494.
126. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology of HIV/AIDS—United States, 1981–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55(21):589–592.
127. Brocklehurst P. Interventions for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD000102.
128. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet.* 1999;353(9158):1035–1039.
129. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for assisting in the prevention of perinatal transmission of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus and acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1985;34(48):721–726, 731–732.
130. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep.* 2006;55(RR-14):1–17.
131. Sarna M, Alsaleh A, Lambert S, et al. Respiratory viruses in neonates. *PIDJ.* 2016;35(12):1355–1357.
132. Maitre N, Williams J. Human metapneumovirus in the preterm neonate: current perspectives. *Res Rep Neonatal.* 2016;6:41–49.
133. RSV Policy Statement-Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics.* 2014;134(2):415–420.
134. Koneru A, Nelson N, Hariri S, et al. Increased hepatitis C virus detection in women of childbearing age and potential risk for vertical transmission – united states and kentucky, 2011–2014. *MMWR.* 2016;65(28):705–710.
135. Davison SM, Mieli-Vergani G, Sira J, et al. Perinatal hepatitis C virus infection: diagnosis and management. *Arch Dis Child.* 2006;91:781–785.
136. Lam N, Gotsch P, Langan R. Caring for pregnant women and newborns with hepatitis B or C. *Am Fam Physician.* 2010;82(10):1225–1229.
137. Yi P, Chen R, Huang Y, et al. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: propositions and challenges. *Jour of Clin Virol.* 2016;77:32–39.
138. Petersen L, Jamieson D, Powers A, et al. Zika virus. *NEJM.* 2016;374:1552–1563.
139. American Academy of Pediatrics. Zika. In: Kimberlin DW, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:894–901.

# Η Καρδιά

*Christina M. Phelps, Philip T. Thrush, Clifford L. Cua*

Οι συγγενείς καρδιοπάθειες παραμένουν η συχνότερη αιτία βρεφικού θανάτου λόγω συγγενών ανωμαλιών στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ).<sup>1</sup> Η βρεφική θνησιμότητα λόγω συγγενών ανωμαλιών έχει μειωθεί κατά τη δεκαετία 2005-2014.<sup>2</sup> Κρίσιμης βαρύτητας συγγενής καρδιοπάθεια (critical congenital heart disease - CCHD) παρατηρείται στο 25% των νεογνών με συγγενή καρδιοπάθεια και ορίζεται ως η δυσλειτουργία που απαιτεί χειρουργική ή άλλη επεμβατική επιδιόρθωση κατά το πρώτο έτος της ζωής. Το 2011, η CCHD προστέθηκε στο συνιστώμενο πάνελ εξετάσεων προληπτικού (προσυμπτωματικού) ελέγχου των νεογνών από το Υπουργείο Υγείας και Ανθρωπίνων Υπηρεσιών των ΗΠΑ (Department of Health and Human Services, HHS). Μεταξύ του 2007 και του 2013, η βρεφική θνησιμότητα λόγω συγγενούς καρδιοπάθειας στις πολιτείες των ΗΠΑ που είχαν θεσπίσει αντίστοιχο υποχρεωτικό προληπτικό έλεγχο μειώθηκε από 8 σε 6,4 ανά 100.000 γεννήσεις.<sup>3</sup> Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, οι θάνατοι από CCHD ήταν κατά 33% χαμηλότεροι στις πολιτείες με υποχρεωτικό έλεγχο σε σύγκριση με τις πολιτείες χωρίς έλεγχο, καθώς και σε σύγκριση με τη συχνότητά τους πριν την έναρξη των υποχρεωτικών ελέγχων.<sup>3</sup> Δεν είναι δυνατό να ανιχνευθούν όλες οι συγγενείς ή επίκτητες νεογνικές καρδιοπάθειες με τις τρέχουσες μεθόδους προληπτικού ελέγχου. Συνεπώς, η σωστή φροντίδα των νεογνών απαιτεί επίγνωση του επιπολασμού των καρδιακών ανωμαλιών και την ικανότητα διάκρισης των βρεφών με καρδιακή δυσλειτουργία από άλλα σοβαρά άρρωστα νεογνά. Το 2000, ο επιπολασμός των συγγενών καρδιοπαθειών σε μια μελέτη σε επίπεδο πληθυσμού στο Κεμπέκ του Καναδά ήταν 11,89 ανά 1.000 παιδιά και 5,78 ανά 1.000 άτομα στο γενικό πληθυσμό. Αντίθετα, ο επιπολασμός της σοβαρής συγγενούς καρδιοπάθειας ήταν 1,45 ανά 1.000 παιδιά και αντιπροσώπευε το 12% όλων των συγγενών καρδιακών βλαβών στα παιδιά.<sup>4</sup> Τα πιο πρόσφατα δημοσιευμένα στοιχεία σχετικά με τον επιπολασμό στη Βόρεια Αμερική ήταν 6,9 ανά 1.000 γεννήσεις ζώντων, σε σύγκριση με 8,2 στην Ευρώπη και 9,3 στην Ασία.<sup>5</sup> Οι πρόοδοι που έχουν σημειωθεί στον εμβρυϊκό και νεογνικό υπερηχογραφικό έλεγχο επιτρέπουν τον εντοπισμό ενός αυξανόμενου αριθμού παιδιών με συγγενή καρδιοπάθεια και, το σημαντικότερο, επιτρέπουν να παρασχεθεί η κατάλληλη συμβουλευτική

υποστήριξη στους γονείς τους. Το 60-70% των νεογνών που εισάγονται σε μεγάλες παιδοκαρδιολογικές μονάδες εντατικής θεραπείας έχουν ήδη τεκμηριωμένη διάγνωση κατά τη στιγμή της γέννησης.<sup>6</sup> Τα αυξημένα ποσοστά προγεννητικής διάγνωσης κατά την τελευταία δεκαετία δεν φαίνεται όμως να μεταφράζονται πάντα και σε βελτιωμένες εκβάσεις.<sup>7-9</sup> Αν και ορισμένες μελέτες έχουν δείξει σημαντικό όφελος από τη διάγνωση κατά την εμβρυϊκή περίοδο όσον αφορά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα, ένα ακούσιο αποτέλεσμα είναι ότι σε ορισμένα κέντρα οι μεταγεννητικές οξείες εκδηλώσεις συγγενών καρδιοπαθειών γίνονται όλο και πιο σπάνιες. Αυτό μπορεί να αποδειχθεί επιβλαβές, καθότι δεν υπάρχει πλέον ισχυρός δείκτης υποψίας από τη μεριά των θεραπόντων σχετικά με την παρουσία συγγενούς καρδιοπάθειας σε συμπτωματικά νεογνά και, έτσι, καθυστερεί η κατάλληλη φροντίδα και δυνητικά αυξάνεται η νοσηρότητα και η θνητότητα. Επιπλέον, η εμβρυϊκή διάγνωση της καρδιακής νόσου αυξάνει το άγχος και τη δυστυχία της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δημιουργώντας ψυχολογική δυσλειτουργία και αγωνία που μπορεί να επιμείνει και στους δύο γονείς για μήνες μετά τη γέννηση.<sup>10-13</sup> Μέχρι πρόσφατα, έως και το 25% των παιδιών με συγγενή καρδιοπάθεια δεν διαγιγνώσκονταν σωστά παρά μετά την έξοδο από το μαιευτήριο, ενώ διαπιστώθηκε ότι λανθασμένη διάγνωση συνέβαινε σε έως και 7 ανά 100.000 γεννήσεις ζώντων στις ΗΠΑ.<sup>14-16</sup>

Η προσεκτική αξιολόγηση του ιστορικού, των ευρημάτων της φυσικής εξέτασης, των εργαστηριακών δεδομένων (συμπεριλαμβανομένης της απόκρισης των συγκεκριμένων αερίων αίματος και του κορεσμού του αρτηριακού οξυγόνου στο άνω και κάτω μέρος του σώματος σε περιβάλλον εμπλουτισμένο με οξυγόνο), των ακτινολογικών ευρημάτων και των αποτελεσμάτων του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, της υπερηχοκαρδιογραφίας και, περιστασιακά, περαιτέρω απεικονιστικών εξετάσεων, όπως η αξονική τομογραφία καρδιάς (cardiac computerized axial tomography, CAT), η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (magnetic resonance imaging, MRI) ή ο επεμβατικός καρδιακός καθετηριασμός, επιτρέπουν στον ιατρό να διαγνώσει σωστά την εκάστοτε συγγενή καρδιακή ανωμαλία. Όταν εξετάζεται ένα νεογνό για το οποίο υπάρχει υποψία συγγενούς καρδιοπάθειας, είναι σημαντικό

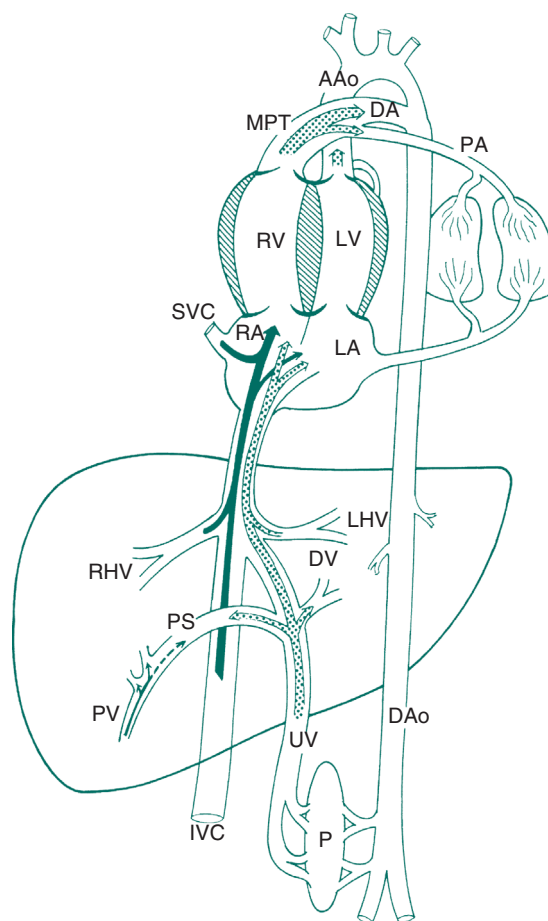
να ερμηνεύονται τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα λαμβάνοντας υπόψη τις συνθήκες μετάβασης από την εμβρυϊκή στη νεογνική κυκλοφορία. Το κεφάλαιο αυτό εξετάζει τη φυσιολογία και την παθοφυσιολογία του εμβρυϊκού και νεογνικού καρδιαγγειακού συστήματος σε νεογνά με και χωρίς καρδιακή νόσο.

## ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

### Εμβρυϊκή και νεογνική κυκλοφορία

Τα νεογνά υφίστανται δραματικές αλλαγές στην πνευμονική και τη συστηματική κυκλοφορία μετά τη γέννηση. Στο έμβρυο, αίμα πλούσιο σε οξυγόνο από τον πλακούντα φθάνει στο δεξιό κόλπο μέσω της ομφαλικής φλέβας και διοχετεύεται κατά προτίμηση μέσω του ωοειδούς τρήματος προς την αριστερή κοιλία, παρέχοντας αυξημένη περιεκτικότητα οξυγόνου στο μυοκάρδιο και τον εγκέφαλο (Εικ. 14.1). Ένα μικρότερο μέρος του πλούσιου σε οξυγόνο αίματος περνά από τον δεξιό κόλπο στη δεξιά κοιλία και παρακάμπτει τους πνεύμονες μέσω του αρτηριακού πόρου, ρέοντας προς το κάτω μέρος του σώματος. Εξαιτίας αυτής της παράλληλης κυκλοφορίας, μεμονωμένα όργανα μπορεί να λαμβάνουν αίμα και από τις δύο κοιλίες και, έτσι, η καρδιακή παροχή του εμβρύου εκφράζεται ως συνδυασμένη κοιλιακή παροχή (combined ventricular output, CVO). Οι εξελίξεις στις τεχνικές εμβρυϊκής υπερηχογραφίας έχουν επιτρέψει έναν ακριβέστερο προσδιορισμό της ανθρώπινης εμβρυϊκής αιματικής ροής από ό,τι ήταν δυνατό παλαιότερα μέσω της χρήσης μελετών εμβρυϊκών αμνών. Στο φυσιολογικό ανθρώπινο έμβρυο, η CVO έχει τεκμηριωθεί από υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες ότι είναι 450 ml/kg/min<sup>17</sup>.

Περίπου το 45% (200 ml/kg/min) αυτού του αίματος διέρχεται μέσω του πλακούντα, όπου προσλαμβάνει οξυγόνο, και επιστρέφει μέσω των ομφαλικών φλεβών. Περίπου το ήμισυ της ομφαλικής φλεβικής επιστροφής εισέρχεται στην κάτω κοίλη φλέβα απευθείας μέσω του φλεβώδους πόρου, παρακάμπτοντας έτσι την ηπατική μικροκυκλοφορία. Το υπόλοιπο διέρχεται κυρίως μέσω του αριστερού λοβού του ήπατος και εισέρχεται στην κάτω κοίλη φλέβα μέσω της αριστερής ηπατικής φλέβας. Η φλεβική επιστροφή από το κατώτερο μέρος του σώματος, τον φλεβώδη πόρο και τις ηπατικές φλέβες περνάει στη θωρακική κάτω κοίλη φλέβα, όπου σημειώνεται ατελής ανάμιξη. Παρατηρείται δηλαδή ανισοκατανομή της ροής προς τις διάφορες καρδιακές κοιλότητες ανάλογα με την προέλευση του αίματος: έτσι, το αίμα από τον φλεβώδη πόρο και τις αριστερές ηπατικές φλέβες περνάει κατά προτίμηση διαμέσου του ωοειδούς τρήματος προς τον αριστερό κόλπο. Στη φυσιολογική εμβρυϊκή κυκλοφορία, το οξυγονωμένο αίμα που διασχίζει το ωοειδές τρήμα σχηματίζει το 76% της αριστερής κοιλιακής παροχής και το



**Εικ. 14.1** Διαγραμματική αναπαράσταση της φυσιολογικής εμβρυϊκής κυκλοφορίας. *AAo* (Ascending aorta), ανιούσα αορτή. *DA* (ductus arteriosus), αρτηριακός πόρος. *DAo* (descending aorta), κατιούσα αορτή. *DV* (ductus venosus, φλεβώδης πόρος. *IVC* (inferior vena cava), κάτω κοίλη φλέβα. *LA* (left atrium), αριστερός κόλπος. *LHV* (left hepatic vein), αριστερή ηπατική φλέβα. *LV* (left ventricle), αριστερή κοιλία. *MPT* (main pulmonary trunk), στέλεχος πνευμονικής αρτηρίας. *P* (placenta), πλακούντας. *PA* (pulmonary artery), πνευμονική αρτηρία. *PS* (portal system), πυλαίο σύστημα. *PV* (portal vein), πυλαία φλέβα. *RA* (right atrium), δεξιός κόλπος. *RHV* (right hepatic vein), δεξιά ηπατική φλέβα. *RV* (right ventricle), δεξιά κοιλία. *SVC* (superior vena cava), άνω κοίλη φλέβα. *UV* (umbilical vein), ομφαλική φλέβα.

33% της συνδυασμένης καρδιακής παροχής, τροφοδοτώντας την εγκεφαλική και τη μυοκαρδιακή κυκλοφορία.<sup>18</sup> Έτσι, η ροή του αίματος από την κάτω κοίλη φλέβα προς την αριστερή καρδιά αυξάνει την αποτελεσματικότητα της παροχής οξυγόνου στο μεταβολικά πιο ενεργό όργανο του εμβρύου, τον εγκέφαλο. Η φλεβική επιστροφή από τις δεξιές ηπατικές φλέβες και την κοιλιακή κάτω κοίλη φλέβα τείνει να ρέει κατά προτίμηση προς τον δεξιό κόλπο και τη δεξιά κοιλία. Ομοίως, η επιστροφή αποκορεσμένου αίματος μέσω της άνω κοίλης φλέβας από την εγκεφαλική κυκλοφορία κατευθύνεται κατά προτίμηση προς τη δεξιά κοιλία μέσω της τριγλώχινας βαλβίδας. Η

δεξιά κοιλία ωθεί μεγάλο μέρος αυτού του σχετικά αποκορεσμένου αίματος μέσω του αρτηριακού πόρου πίσω στον πλακούντα. Η υπόλοιπη παροχή της δεξιάς κοιλίας περνά στο πνευμονικό αγγειακό σύστημα. Η αναλογία του CVO που κατευθύνεται στους πνεύμονες αυξάνεται κατά 60% από την 20ή έως την 38η εβδομάδα της κύησης, με την πνευμονική ροή αίματος να αντιπροσωπεύει τελικά το 11% της CVO.<sup>18,19</sup> Έτσι, αν και η πνευμονική και συστηματική κυκλοφορία δεν είναι πλήρως διαχωρισμένες, κάθε κοιλία επιτελεί κυρίως τη μεταγεννητική της λειτουργία: η αριστερή κοιλία παρέχει αίμα στις περιοχές που θα χρησιμοποιήσουν οξυγόνο, ενώ η δεξιά στις θέσεις πρόσληψης οξυγόνου.

Η αριστερή και η δεξιά κοιλία δεν εξωθούν ίσους όγκους αίματος στο έμβρυο. Η δεξιά κοιλία έχει αποδειχθεί ότι είναι κυρίαρχη σε μελέτες σε εμβρυικά αρνιά, εξωθώντας σχεδόν διπλάσιο όγκο αίματος ανά λεπτό από τον όγκο αίματος που εξωθεί η αριστερή κοιλία. Στα ανθρώπινα έμβρυα, ο όγκος παλμού της δεξιάς κοιλίας είναι περίπου 28% μεγαλύτερος από εκείνον της αριστερής κοιλίας.<sup>17</sup> Η παροχή της αριστερής κοιλίας κατανέμεται κυρίως στο άνω μέρος του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου (~20% του CVO) και του μυοκαρδίου (3%). Το υπόλοιπο (~10%) διασχίζει τον ισθμό της αορτής προς το κάτω μέρος του σώματος.

Στο έμβρυο, ο αρτηριακός πόρος (ductus arteriosus) αποτελεί μέρος ενός εξειδικευμένου συστήματος οργάνων και ιστών του σώματος που είναι ευαίσθητα στο οξυγόνο. Η ροή του αίματος μέσω του αρτηριακού πόρου αποτελεί το 78% της καρδιακής παροχής της δεξιάς κοιλίας και το 46% της CVO.<sup>18</sup> Σε σύγκριση με την αορτή και τις πνευμονικές αρτηρίες, έχει παχύτερο τοίχωμα, με ένα μεσαίο χιτώνα που αποτελείται από επιμήκεις και σπειροειδείς στιβάδες λείων μυϊκών ινών μέσα σε ομόκεντρες στιβάδες ελαστικού ιστού και έναν εσωτερικό χιτώνα λείων μυϊκών ινών και ενδοθηλιακών κυττάρων.<sup>20-22</sup> Η συνεχιζόμενη βατότητα του αρτηριακού πόρου καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης ρυθμίζεται από τη σχετικά χαμηλή εμβρυϊκή τάση οξυγόνου και την αναστολή των συσπαστικών μηχανισμών από αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες.<sup>23,24</sup> Οι αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες που είναι κυρίως υπεύθυνοι για τη βατότητα του αρτηριακού πόρου περιλαμβάνουν την προσταγλανδίνη και την προστακυκλίνη, οι οποίες αλληλεπιδρούν άμεσα με τους υποδοχείς προστανοειδών του πόρου, και σε μικρότερο βαθμό το μονοξείδιο του άνθρακα και το μονοξείδιο του αζώτου.<sup>24-26</sup>

### Εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία

Τα ευρήματα της εμβρυϊκής (υπερ)ηχοκαρδιογραφίας είναι σημαντικά για τη μεταγεννητική κλινική διαχείριση του νεογνού.<sup>27</sup> Όπως περιγράφεται αργότερα στο παρόν κεφάλαιο (βλ. ενότητα για την υπερηχοκαρδιογραφία του νεογνού), μπορεί να εκτελεστεί μια πλήρης υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη κατά την εμβρυϊκή περίοδο.

Αυτή πραγματοποιείται συνήθως μεταξύ των 18 έως 22 εβδομάδων κύησης ώστε να ληφθεί η βέλτιστη απεικόνιση. Μπορούν να πραγματοποιηθούν μελέτες και νωρίτερα στην κύηση, αλλά μπορεί να χρειαστεί επανάληψη της εξέτασης για τη διασαφήνιση των ευρημάτων. Η ένδειξη για τη διενέργεια της εμβρυϊκής μελέτης μπορεί να σχετίζεται είτε με μητρικούς είτε με εμβρυϊκούς παράγοντες (Πίνακας 14.1).<sup>28</sup>

Εκτός από την καρδιακή ανατομική απεικόνιση, η ανάλυση των προτύπων ροής του εμβρυϊκού αίματος στον φλεβώδη πόρο, την ομφαλική αρτηρία και την ομφαλική φλέβα μπορεί να παράσχει πληροφορίες για τη συνολική καρδιαγγειακή κατάσταση του εμβρύου.<sup>29</sup> Η εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία μπορεί επίσης να έχει προγνωστική αξία σε ασθενείς με συγγενή διαφραγματοκήλη (congenital diaphragmatic hernia, CDH) και σύνδρομο μετάγγισης μεταξύ διδύμων.<sup>30-33</sup> Η εμβρυϊκή ηχοκαρδιογραφία μπορεί να διαγνώσει με ακρίβεια τις περισσότερες μορφές συγγενών καρδιακών ελλειμμάτων και την εξέλιξή τους ενδομήτρια (Εικ. 14.2).<sup>34</sup> Αυτό μπορεί να βελτιώσει τη μεταγεννητική νοσηρότητα και θνητότητα, ιδίως όταν πρόκειται για καρδιακές ανωμαλίες που εξαρτώνται από τον αρτηριακό πόρο.<sup>27,35,36</sup> Το επίπεδο του ψυχολογικού στρες των γονέων, ωστόσο, φαίνεται να σχετίζεται με τη σοβαρότητα της καρδιακής ανωμαλίας και όχι με την προγεννητική έναντι της μεταγεννητικής διάγνωσης.<sup>12</sup> Μια άλλη πρόσφατη χρήση της εμβρυϊκής ηχοκαρδιογραφίας είναι σε συνδυασμό με επεμβατικές τεχνικές.<sup>37,38</sup> Έχουν αναφερθεί επεμβάσεις σε έμβρυα με σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής καρδιάς και περιοριστικό μεσοκοιλιακό διάφραγμα,<sup>39</sup> με σοβαρή στένωση της αορτής<sup>40,41</sup> και με πνευμονική στένωση/ατρησία.<sup>42</sup> Η εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία είναι απαραίτητο βοήθημα κατά τη διενέργεια αυτών των επεμβάσεων.

### Εμβρυϊκή καρδιακή ανεπάρκεια

Η παράλληλη φύση της εμβρυϊκής κυκλοφορίας την καθιστά μοναδικά εξοπλισμένη να ανέχεται τις περισσότερες δομικές ανωμαλίες της καρδιάς που είναι απειλητικές για τη ζωή μετά τη γέννηση. Ακόμη και σε περιπτώσεις σημαντικής απόφραξης και μείωσης της κοιλιακής παροχής της μίας πλευράς, η μη προσβεβλημένη πλευρά της καρδιάς είναι σε θέση να αυξήσει την παροχή της και η εμβρυϊκή αιματική ροή αναδιανέμεται έτσι ώστε η μη προσβεβλημένη κοιλία να ευθύνεται για το μεγαλύτερο μέρος, αν όχι το σύνολο, της καρδιακής παροχής.<sup>43</sup> Ως αποτέλεσμα, οι καρδιακές παρακάμψεις (διαφυγές - shunts), η πνευμονική υπερκυκλοφορία και τα ανατομικά αίτια συστηματικής υποάρδευσης γενικά δεν έχουν αξιοσημείωτες συνέπειες παρά μέχρι μετά τη γέννηση του βρέφους. Υπάρχει ένας περιορισμένος αριθμός καρδιαγγειακών αιτιών εμβρυϊκής δυσχέρειας που μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη ύδρωπα, συμπεριλαμβανομένων των αρρυθμιών, των μυοκαρδιοπαθειών, της σοβαρής

ΠΙΝΑΚΑΣ 14.1 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΕΜΒΡΥΪΚΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ

Μητρικές ενδείξεις	Εμβρυϊκές ενδείξεις
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Οικογενειακό ιστορικό συγγενούς καρδιοπάθειας</li> <li>• Μεταβολικές διαταραχές</li> <li>• Έκθεση σε τερατογόνα</li> <li>• Έκθεση σε αναστολείς της συνθάσης προσταγλανδινών</li> <li>• Λοίμωξη με ερυθρά</li> <li>• Αυτοάνοσο νόσημα</li> <li>• (συστηματικός ερυθηματώδης λύκος [ΣΕΛ], σύνδρομο Sjögren κ.λπ.)</li> <li>• Κληρονομικές διαταραχές (σύνδρομο Marfan, σύνδρομο Noonan, κ.λπ.)</li> <li>• Εξωσωματική γονιμοποίηση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Παθολογικά ευρήματα κατά τον προληπτικό μαιευτικό υπερηχογραφικό έλεγχο</li> <li>• Εξωκαρδιακή ανωμαλία</li> <li>• Χρωμοσωμική ανωμαλία</li> <li>• Αρρυθμία</li> <li>• Ύδρωπας</li> <li>• Αυξημένη αυχενική διαφάνεια πρώτου τριμήνου</li> <li>• Πολύδυμη κύηση και υποψία συνδρόμου μετάγγισης μεταξύ διδύμων</li> </ul>

ανεπάρκειας των κολποκοιλιακών (atrioventricular, AV) ή των μηνοειδών βαλβίδων και της πρόωρης σύγκλισης του αρτηριακού πόρου με περιοριστικό μεσοκολπικό διάφραγμα. Όλες αυτές οι καταστάσεις μοιράζονται μια τελική κοινή οδό αυξημένης κοιλιακής τελοδιαστολικής πίεσης, αυξημένης κολπικής και κεντρικής φλεβικής πίεσης και μετακίνησης υγρού από την τριχοειδική μικροκυκλοφορία προς τους εμβρυϊκούς ιστούς.<sup>43</sup>

Οι παρατεταμένες ταχυαρρυθμίες (συχνότητας πάνω από 200 παλμούς ανά λεπτό) για περισσότερες από 12 ώρες συνεχόμενα ή η βραδυκαρδία που σχετίζεται με συγγενή καρδιοπάθεια δεν γίνονται καλά ανεκτές. Οι ταχυαρρυθμίες μπορούν να ελεγχθούν με τη χορήγηση αντιαρρυθμικών φαρμάκων στη μητέρα, συμπεριλαμβανομένων της διγοξίνης, των β-αναστολέων, της σοταλόλης, της φλεκαϊνίδης και της αμιωδαρόνης. Η διγοξίνη αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής για τη υπερκοιλιακή ταχυκαρδία (supraventricular tachycardia, SVT) με βραχύ διάστημα RP και τον κολπικό πτερυγισμό απουσία ύδρωπα. Σχετίζεται με ποσοστό επιτυχίας 80% έως 85% στη θεραπεία της εμβρυϊκής SVT και 60% έως 65% για τον κολπικό πτερυγισμό.<sup>44,45</sup> Η σοταλόλη είναι μια άλλη θεραπεία πρώτης γραμμής, με ποσοστό επιτυχούς ανάταξης 72%.<sup>46,47</sup> Ο έλεγχος της αρρυθμίας είναι πιθανότερο να είναι επιτυχημένος εάν η θεραπεία ξεκινήσει πριν από την ανάπτυξη του ύδρωπα. Η επιτυχημένη θεραπεία των υπερκοιλιακών ταχυαρρυθμιών παρουσία ύδρωπα είναι πιο σύνθετη και συνήθως απαιτεί τη χρήση τουλάχιστον δύο φαρμάκων και μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας. Η αδιάκοπη εμβρυϊκή SVT δικαιολογεί προσπάθεια καρδιοανάταξης με χορήγηση αντιαρρυθμικών φαρμάκων μέσω του ομφάλιου λώρου. Ακόμη και με επιτυχή θεραπεία, υπάρχει ένας αναφερόμενος κίνδυνος εμβρυϊκής ή νεογνικής θνησιμότητας από 8% έως 30%.<sup>48-50</sup>

Η εμβρυϊκή βραδυκαρδία μπορεί να σχετίζεται με σημαντική ενδομήτρια θνησιμότητα. Η τελική έκβαση της

βραδυκαρδίας στο έμβρυο καθορίζεται από την αιτία. Η φλεβοκομβική ή χαμηλή κολπική βραδυκαρδία είναι σπάνια συμπτωματική και δεν απαιτεί θεραπεία. Η επίμονη και ασυμπτωματική βραδυκαρδία σχετίζεται συχνότερα με μακρύ διορθωμένο διάστημα QT (QTc).<sup>51,52</sup> Δεν απαιτείται θεραπεία για το έμβρυο, εκτός εάν συνυπάρχει κοιλιακή ταχυκαρδία ή torsades de pointes.<sup>51</sup> Μια άλλη αιτιολογία εμβρυϊκής βραδυκαρδίας, ο κολποκοιλιακός (AV) αποκλεισμός, εκτιμάται ότι εμφανίζεται σε 1 στις 22.000 γεννήσεις ζώντων.<sup>53</sup> Ο AV αποκλεισμός προκαλείται από μητρικά αυτοαντισώματα στο 45% έως 48% περίπου των περιπτώσεων και μπορεί να εμφανιστεί ήδη από την 18η εβδομάδα κύησης.<sup>54,55</sup> Υπάρχουν αναφορές επιτυχούς θεραπείας του πρώιμου χαμηλού βαθμού καρδιακού αποκλεισμού και βελτίωσης των εκβάσεων με τη χορήγηση φθοριούχων στεροειδών στη μητέρα, αλλά δεν έχουν δημοσιευτεί τυχαίοποιημένες μελέτες με επαρκή παρακολούθηση (follow-up).<sup>55-57</sup> Β-συμπαθητικομιμητικοί παράγοντες, ενδοφλέβιες ανοσοσφαιρίνες και άμεση εμβρυϊκή βηματοδότηση χρησιμοποιούνται επίσης ως θεραπείες για τον αυτοάνοσο διαμεσολαβούμενο εμβρυϊκό AV καρδιακό αποκλεισμό. Ένα άλλο 45% έως 55% των εμβρυϊκών AV αποκλεισμών σχετίζονται με δομική καρδιακή νόσο (συνηθέστερα με ισομερισμό του αριστερού κόλπου ή συγγενώς διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αρτηριών [transposition of the great arteries, TGA]).<sup>58</sup> Δυστυχώς, ακόμη και με επιθετική θεραπεία, η επιβίωση των βρεφών με AV αποκλεισμό που σχετίζεται με δομική καρδιακή νόσο είναι ιδιαίτερα πτωχή, με τη συχνότητα του εμβρυϊκού ή νεογνικού θανάτου να φτάνει το 75% έως 90%.<sup>54</sup>

Η δομική καρδιακή νόσος είναι η πιο συχνή αιτία εμβρυϊκής καρδιακής ανεπάρκειας και μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική θνησιμότητα εάν αφαιρεθεί χωρίς παρέμβαση. Ορισμένα έμβρυα με σοβαρή στένωση των μηνοειδών βαλβίδων είναι υποψήφια για μια απόπειρα ενδομήτριας

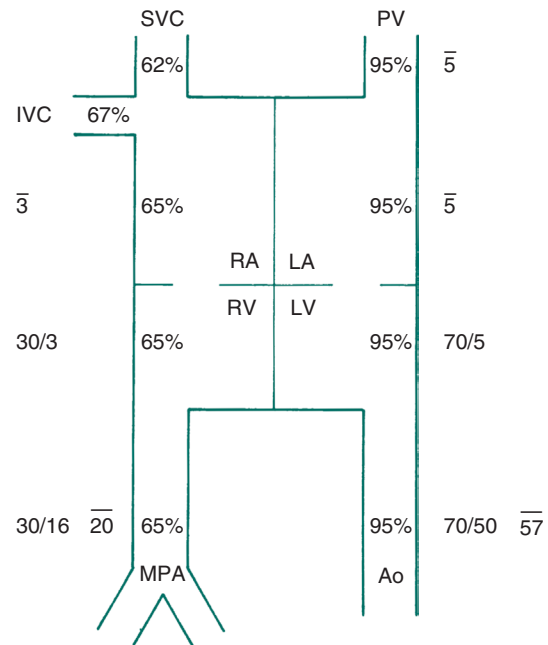


νει την πίεση του αριστερού κόλπου μπορεί να οδηγήσει σε διαφυγή από δεξιά προς τα αριστερά μέσω του ωοειδούς τρήματος. Παρομοίως, σε καταστάσεις που οδηγούν σε μεγάλες διαφυγές από αριστερά προς τα δεξιά, όπως ένας μεγάλος ανοιχτός αρτηριακός πόρος (patent ductus arteriosus, PDA) ή ένα έλλειμμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (ventricular septal defect, VSD), ο αριστερός κόλπος μπορεί να διασταλεί, με αποτέλεσμα τη διάταση (stretch) του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, την πρόκληση ανεπάρκειας του ωοειδούς τρήματος και τη διαφυγή αίματος από αριστερά προς τα δεξιά. Σε πολλούς ενήλικες, παρά τη λειτουργική σύγκλειση του τρήματος, μπορεί να παραμείνει διαπερατό από ειδικό στειλεό (probe-patent), ανοικτό ωοειδές τρήμα.

**Σύγκλειση του αρτηριακού πόρου.** Η σύγκλειση του αρτηριακού πόρου είναι ένα πιο σύνθετο φαινόμενο. Ο μέσος χιτώνας του αρτηριακού πόρου περιέχει λείο μυ σε σπειροειδή διάταξη που διατηρείται σε χάλαση, κυρίως υπό την επίδραση των προσταγλανδινών. Η σύσπαση και σύγκλειση του πόρου μετά τη γέννηση οφείλεται στην αφαίρεση των ερεθισμάτων που διατηρούν τη χάλαση και την προσθήκη παραγόντων που προάγουν την ενεργό σύσπαση. Οι κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις της προσταγλανδίνης  $E_2$  ( $PGE_2$ ) στο έμβρυο είναι υψηλές λόγω της πολύ χαμηλής πνευμονικής ροής αίματος. Με την περιδεδση του ομφάλιου λώρου και την αφαίρεση του πλακούντα από την κυκλοφορία απομακρύνεται η πηγή της  $PGE_2$ . Με την έναρξη της αναπνοής, παρατηρείται δραματική αύξηση της πνευμονικής ροής αίματος και απότομη αύξηση της τάσης του οξυγόνου, η οποία αναστέλλει τους τασεοεξαρτώμενους διάυλους καλίου των λείων μυών του πόρου και έχει ως αποτέλεσμα την εισροή ασβεστίου και τη σύσπαση του πόρου.<sup>24</sup> Επιπλέον, η εναπομείνασα  $PGE_2$  μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως καθώς διέρχεται από την πνευμονική κυκλοφορία, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την ταχεία μείωση των επιπέδων της  $PGE_2$  στον ορό και που επιτρέπει την ανεμπόδιστη ενεργό σύσπαση του αρτηριακού πόρου. Ο αρτηριακός πόρος συσπάται ταχέως. Στα ώριμα βρέφη, η λειτουργική σύγκλειση πραγματοποιείται γενικά εντός 10 έως 15 ωρών μετά τη γέννηση. Η μόνιμη σύγκλειση μέσω σχηματισμού προσκεφαλαίου και πολλαπλασιασμού του έσω χιτώνα, ίνωσης και θρόμβωσης μπορεί να διαρκέσει αρκετές εβδομάδες.

### Μυοκαρδιακή απόδοση και καρδιακή παροχή

Το εμβρυϊκό μυοκάρδιο διαφέρει από το νεογνικό και το ενήλικο μυοκάρδιο κατά διάφορους σημαντικούς τρόπους. Το κύριο καύσιμο για το εμβρυϊκό μυοκάρδιο είναι σχεδόν αποκλειστικά η γλυκόζη, σε αντίθεση με την καρδιά των ενήλικων, η οποία μπορεί να χρησιμοποιήσει λιπαρά οξέα ως σημαντική πηγή ενέργειας. Επιπλέον, ιδίως στις



**Εικ. 14.3** Αντιπροσωπευτικές τιμές κορεσμού οξυγόνου στο αίμα (%) και πίεσης (mm Hg) σε διάφορες καρδιακές κοιλότητες και αγγεία στο φυσιολογικό νεογέννητο βρέφος. Ao, αορτή. IVC, κάτω κοίλη φλέβα. LA, αριστερός κόλπος. LV, αριστερή κοιλία. MPA, στέλεχος πνευμονικής αρτηρίας. PV, πνευμονική φλέβα. RA, δεξιός κόλπος. RV, δεξιά κοιλία. SVC, άνω κοίλη φλέβα.

αρχές της κύησης, η εμβρυϊκή καρδιά αναπτύσσεται με υπερπλασία των μυοκαρδιακών κυττάρων, σε αντίθεση με τη νεογνική καρδιά, στην οποία το μυοκάρδιο αναπτύσσεται με υπερτροφία. Το εμβρυϊκό μυοκάρδιο λειτουργεί επίσης με διαφορετικό τρόπο, αναπτύσσοντας μικρότερη ενεργό τάση για ένα δεδομένο βαθμό διάτασης σε σχέση με το μυοκάρδιο των ενήλικων και, επομένως, έχει μικρότερη ικανότητα σύσπασης. Έτσι, η κοιλιακή παροχή μπορεί να αυξηθεί μόνο μέτρια με τη φόρτιση όγκου και μόνο σε σχετικά χαμηλές κοιλιακές πιέσεις. Σε αντίθεση με τον ενήλικα, η καρδιακή παροχή αυξάνεται μόνο ελαφρώς σε επίπεδα 2 έως 4 mm Hg πάνω από τη βασική τιμή. Η ινότροπη διέγερση του εμβρυϊκού μυοκαρδίου αυξάνει επίσης κατά σχετικά μικρό βαθμό την καρδιακή παροχή. Αυτή η αδυναμία ανταπόκρισης στις μεταβολές του προφορτίου και της ινότροπης διέγερσης σχετίζεται εν μέρει με την ανωριμότητα της δομής του μυοκαρδίου. Στην αρχή της κύησης, υπάρχουν σχετικά λιγότερα συστατικά στοιχεία, ένα ανώριμο σαρκοπλασματικό δίκτυο με χαμηλότερη συγγένεια για τη δέσμευση ασβεστίου και μια κάπως χαοτική συνολική διάταξη των ινών, με άφθονο διάμεσο ιστό. Έχει αποδειχθεί ότι τα βρέφη που γεννιούνται πρόωρα δεν διαθέτουν ακόμα φυσιολογική μυοκαρδιακή δομή.<sup>63</sup> Προς το τέλος της τελειόμηνης κύ-

ησης, περισσότερα συσταλά στοιχεία είναι παρόντα, τα οποία είναι πιο ώριμα και διατεταγμένα με πιο ομαλό τρόπο. Ένας άλλος παράγοντας που περιορίζει την απόδοση του εμβρυϊκού μυοκαρδίου είναι η ατελής συμπαθητική νεύρωση, η οποία περιορίζει την απόκριση σε ινότροπα ερεθίσματα. Το έμβρυο μπορεί πιο εύκολα να αυξήσει την κοιλιακή παροχή αυξάνοντας την καρδιακή συχνότητά του. Υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της κοιλιακής παροχής και της καρδιακής συχνότητας μέχρι περίπου τους 250 παλμούς ανά λεπτό. Σε πιο μεγάλες συχνότητες, η κοιλιακή παροχή φτάνει σε ένα πλατώ και, στη συνέχεια, αρχίζει να μειώνεται. Όταν η καρδιακή συχνότητα πέφτει κάτω από το φυσιολογικό εύρος τιμών, η κοιλιακή παροχή μειώνεται δραματικά λόγω της περιορισμένης δυνατότητας αύξησης του όγκου παλμού. Ως αποτέλεσμα, το εμβρυϊκό μυοκάρδιο λειτουργεί υπό υψηλό φορτίο όγκου και ανταποκρίνεται δυσμενώς σε οποιαδήποτε αύξηση του κοιλιακού μεταφορτίου. Παρόλο που μπορεί να παρασχεθεί αδρενεργική υποστήριξη, είτε μέσω των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών είτε μέσω νευρικών οδών, η συνολική ποσοτική απόκριση μπορεί να είναι μικρότερη από ό,τι στον ενήλικα. Ο έλεγχος της καρδιακής συχνότητας και η ρύθμιση της κατανομής της καρδιακής παροχής αποτελούν τους κύριους μηχανισμούς διατήρησης της ομαλής λειτουργίας του κυκλοφορικού συστήματος.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η καρδιακή παροχή της αριστερής κοιλίας αυξάνεται δραματικά εντός των πρώτων 2 ωρών μετά τη γέννηση και παραμένει αυξημένη για αρκετές εβδομάδες, προτού μειωθεί σε περίπου 190 ml/min/kg.<sup>62</sup> Λόγω των υψηλών τιμών ηρεμίας κατά την περίοδο αμέσως μετά τη γέννηση, η κοιλιακή παροχή μπορεί να αυξηθεί μόνο μέτρια μέσω φόρτισης όγκους ή ινότροπης διέγερσης με ντοπαμίνη ή δοβουταμίνη. Το νεογνικό μυοκάρδιο παραμένει ευαίσθητο στη χορήγηση ιόντων ασβεστίου και ανταποκρίνεται θετικά στις μυοχαλαρωτικές επιδράσεις της μιλρινόνης. Μετά την αρχική νεογνική περίοδο, οι τιμές ηρεμίας μειώνονται προοδευτικά και η κοιλιακή παροχή μπορεί να αυξηθεί πολύ πιο αποτελεσματικά.

### Φυσιολογικές τιμές της κυκλοφορίας του νεογέννητου

Οι φυσιολογικές τιμές διαφόρων παραμέτρων της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων παρουσιάζονται στην Εικ. 14.3. Οι πνευμονικές αρτηριακές πιέσεις (pulmonary arterial pressures, PAP) στο νεογέννητο ποικίλλουν, αλλά γενικά μειώνονται στο μισό της συστηματικής πίεσης εντός 8 έως 12 ωρών και στο ένα τρίτο της συστηματικής πίεσης εντός μιας ημέρας περίπου. Κατά τη διάρκεια των επόμενων 4 εβδομάδων, παρατηρείται περαιτέρω αργή, προοδευτική μείωση μέχρι τα επίπεδα των ενηλίκων.

Ο κορεσμός οξυγόνου στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες είναι περίπου 60% έως 70%, ενώ αυτός στις αριστερές καρδιακές κοιλότητες είναι 92% έως 95%. Οι κορεσμοί

οξυγόνου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό της κατεύθυνσης της διαφυγής αίματος εντός της καρδιάς ή των μεγάλων αγγείων. Για παράδειγμα, ένας αυξημένος κορεσμός στο δεξιό κόλπο υποδηλώνει διαφυγή από αριστερά προς τα δεξιά στο επίπεδο των κόλπων. Ένας μειωμένος κορεσμός στον αριστερό κόλπο σε νεογνό με υγιείς κατά τα άλλα πνεύμονες υποδηλώνει διαφυγή από δεξιά προς τα αριστερά στο επίπεδο των κόλπων.

### Φυσικοί παράγοντες που ελέγχουν τη ροή του αίματος

Η ροή (Q) διαμέσου ενός αγγείου (ή ενός αγγειακού δικτύου) εξαρτάται από την αντίσταση στη ροή (R) και την κλίση πίεσης κατά μήκος του αγγείου (ΔP) (νόμος του Ohm).

$$Q = \frac{\Delta P}{R}$$

Επιπλέον, με εφαρμογή του νόμου του Poiseuille, η αντίσταση στη ροή σχετίζεται ευθέως με το ιζώδες του αίματος και αντιστρόφως ανάλογα με τη διατομή του αγγείου (ακτίνα).

Η εξοικείωση με τη γενική σχέση μεταξύ πίεσης, αντίστασης και ροής είναι σημαντική για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας και της κλινικής πορείας διαφόρων συγγενών καρδιακών παθήσεων.

*Το αίμα ρέει προς τα εκεί όπου η αντίσταση είναι μικρότερη. Η αγγειακή αντίσταση υπολογίζεται από τον τύπο*

$$Q = \frac{\Delta P}{R}$$

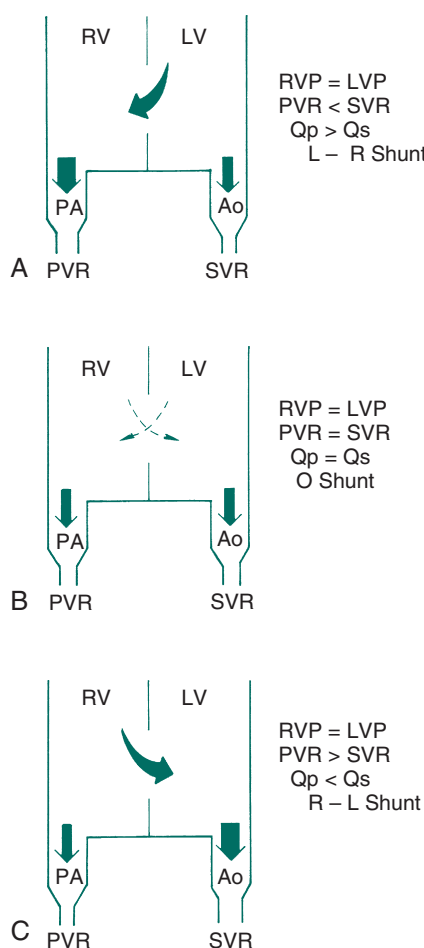
Για τη συστηματική κυκλοφορία, η ΔP (διαφορά πίεσης) είναι η συστηματική αρτηριακή πίεση (systemic arterial pressure, SAP) μείον τη συστηματική φλεβική πίεση (systemic venous pressure, SVP). Για την πνευμονική κυκλοφορία, η ΔP είναι η PAP μείον την πνευμονική φλεβική πίεση (pulmonary venous pressure, PVP).

$$PVR = \frac{PAP - PVP}{\text{Pulmonary flow (Πνευμονική ροή)}}$$

$$SVR = \frac{SAP - SVP}{\text{Systemic flow (Συστηματική ροή)}}$$

Εάν η διαφορά της πίεσης μετριέται σε χιλιοστόμετρα στήλης υδραργύρου και η ροή μετριέται σε λίτρα ανά λεπτό ανά τετραγωνικό μέτρο, τότε η υπολογιζόμενη αγγειακή αντίσταση μετράται σε μονάδες αντίστασης (resistance units). Μια μονάδα αντίστασης (ή μονάδα Wood) ισούται με 80 dyne • sec/cm<sup>5</sup>. Η μέγιστη φυσιολογική PVR είναι 2,5 έως 3 μονάδες, ενώ η μέγιστη φυσιολογική SVR είναι 15 έως 20 μονάδες.

Η περιφερική αγγειακή αντίσταση δεν είναι ο μόνος



**Εικ. 14.4** Διαγραμματική αναπαράσταση των μοτίβων ενδοκαρδιακής διαφυγής ανάλογα με τις αντιστάσεις εκροής των δύο πλευρών της καρδιάς. Βλέπε κείμενο για την περιγραφή των (Α), (Β), (Γ). *Ao*, αορτή. *L*, αριστερά. *LV*, αριστερή κοιλία. *LVP*, πίεση αριστερής κοιλίας. *PA*, πνευμονική αρτηρία. *PVR*, πνευμονική αγγειακή αντίσταση. *Q<sub>p</sub>*, πνευμονική ροή αίματος. *Q<sub>s</sub>*, συστηματική ροή αίματος. *R*, δεξιά. *RV*, δεξιά κοιλία. *RVP*, πίεση δεξιάς κοιλίας. *SVR*, συστηματική αγγειακή αντίσταση.

τύπος αντίστασης που επηρεάζει τη ροή. Για παράδειγμα, μια στενωμένη βαλβίδα ασκεί μεγαλύτερη αντίσταση στη ροή του αίματος από ό,τι μια ευρέως ανοικτή βαλβίδα, μια μικρή VSD ασκεί μεγαλύτερη αντίσταση στη ροή του αίματος από ό,τι μια μεγάλη VSD και μια κοιλιακή κοιλότητα με παχιά, δύσκαμπτα τοιχώματα ασκεί μεγαλύτερη αντίσταση στη ροή του αίματος από ό,τι μια κοιλιακή κοιλότητα με πιο λεπτά και ευένδοτα τοιχώματα.

Εάν δύο όμοιες καρδιακές κοιλότητες ή αγγεία (η μία αριστερής πλευράς ή συστηματική και η άλλη δεξιάς πλευράς ή πνευμονική) επικοινωνούν μεταξύ τους και το άνοιγμα (έλλειμμα) μεταξύ τους είναι τόσο μεγάλο ώστε να υπάρχει μικρή ή καθόλου αντίσταση στη ροή του αίματος, το έλλειμμα θεωρείται μη περιοριστικό

(non restrictive). Οι πιέσεις σε κάθε πλευρά του ανοίγματος μεταδίδονται πλήρως και είναι περίπου ίσες. Εάν το άνοιγμα είναι μικρό (περιοριστικό), υπάρχει αντίσταση στη ροή του αίματος και οι πιέσεις δεν μεταδίδονται πλήρως. Παρουσία ενός μη περιοριστικού ελλείμματος, οι αντιστάσεις στην εκροή (δηλαδή η αντίσταση περιφερικότερα [downstream resistance]) από κάθε μία από τις δύο επικοινωνούσες κοιλότητες καθορίζουν την κατεύθυνση της ροής του αίματος. Για παράδειγμα, όταν υπάρχει ένα μεγάλο VSD στο οποίο οι κοιλιακές πιέσεις είναι ίσες, η PVR είναι συνήθως χαμηλότερη από την SVR και η πνευμονική ροή αίματος είναι μεγαλύτερη από τη συστηματική ροή αίματος, υπάρχει δηλαδή μια διαφυγή από αριστερά προς τα δεξιά (Εικ. 14.4Α). Επειδή οι ροές και το μοτίβο της διαφυγής εξαρτώνται από τη σχέση των περιφερικών πνευμονικών και συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων, αυτές ονομάζονται εξαρτημένες διαφυγές (*dependent shunts*). Όταν οι δύο αντιστάσεις είναι ίσες, δεν υπάρχει διαφυγή (Εικ. 14.4Β). Όταν η αντίσταση στην εκροή της δεξιάς κοιλίας υπερβαίνει την αντίσταση της αριστερής κοιλίας (Εικ. 14.4Γ), όπως μπορεί να συμβεί με την ανάπτυξη πνευμονικής αγγειοπάθειας ή, συνηθέστερα, όταν υπάρχει συνοδός πνευμονική στένωση (τετραλογία Fallot), παρατηρείται διαφυγή από δεξιά προς αριστερά. Όταν υπάρχει επικοινωνία μεταξύ των δύο πλευρών της καρδιάς σε διαφορετικά ανατομικά επίπεδα (π.χ. αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία, επικοινωνία αριστερής κοιλίας-δεξιού κόλπου), η διαφορά πίεσης μεταξύ των δύο θαλάμων ή αγγείων, και όχι η αντίσταση περιφερικότερα, υπαγορεύει το μέγεθος της διαφυγής. Για παράδειγμα, σε μια επικοινωνία αριστερής κοιλίας-δεξιού κόλπου, το αίμα παροχετεύεται συνεχώς μέσω του ελλείμματος, επειδή η πίεση της αριστερής κοιλίας είναι πάντα υψηλότερη από την πίεση του δεξιού κόλπου, ανεξάρτητα από την PVR και την SVR.

Συνηθίζεται να συσχετίζονται οι καρδιακές παροχές και οι πιέσεις σε κάθε πλευρά της καρδιάς. Έτσι, εάν η ροή στην πνευμονική αρτηρία είναι τριπλάσια από ό,τι στην αορτή, υπάρχει λόγος πνευμονικής προς συστηματική ροή 3 προς 1. Εάν η πίεση στην πνευμονική αρτηρία είναι 60 mm Hg και εκείνη στην αορτή 90 mm Hg, η πνευμονική υπέρταση βρίσκεται στα δύο τρίτα του συστηματικού επιπέδου.

## ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Είναι επιτακτική ανάγκη να διενεργείται πλήρης φυσική εξέταση όλων των νεογνών και να παρακολουθούνται για τυχόν αλλαγές που υποδηλώνουν παθολογικές καταστάσεις. Το 2010, η Συμβουλευτική Επιτροπή του Υπουργού Υγείας για τις Κληρονομικές Διαταραχές στα Νεογνά και τα Παιδιά (HHS Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children) συνέστησε να προστεθεί στα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου των νεογνών ο έλεγχος για συγγενείς

**ΣΧΟΛΙΟ ΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ:** Από την ανάλυση 21 μελετών που συμπεριελάμβαναν μισό εκατομμύριο βρέφη που είχαν υποβληθεί σε προσυμπτωματικό έλεγχο, ο Plana κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ανά 10.000 φαινομενικά υγιή όψιμα πρόωρα ή τελειόμνηνα νεογνά, τα 6 θα έχουν κρίσιμες συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος με παλμική οξυμετρία θα ανιχνεύσει 5 από αυτά τα βρέφη ως πάσχοντα από CCHD, ενώ η διάγνωση μίας περίπτωσης θα διαλαθεί. Επιπλέον, ο έλεγχος με παλμική οξυμετρία θα υποδείξει λανθασμένα άλλα 14 βρέφη από τα 10.000 ως ύποπτα για CCHD, χωρίς αυτό να ισχύει. Παρατηρήθηκαν λιγότερα ψευδώς θετικά αποτελέσματα όταν η παλμική οξυμετρία διενεργήθηκε περισσότερο από 24 ώρες μετά τη γέννηση. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο έλεγχος με παλμική οξυμετρία είναι πολύ ειδική και μέτρια ευαίσθητη εξέταση για την ανίχνευση της CCHD, με πολύ χαμηλά ποσοστά ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Τα τρέχοντα διαθέσιμα στοιχεία υποστηρίζουν την καθιέρωση του προσυμπτωματικού ελέγχου για CCHD σε ασυμπτωματικά νεογνά πριν από την έξοδο από την αίθουσα νεογνών. Επιπρόσθετα, πολλά από τα ψευδώς θετικά βρέφη έχουν τελικά αναπνευστικά προβλήματα ή σήψη, οπότε η εξέταση είναι εξαιρετικά πολύτιμη.

(Plana MN, Zamora J, Suresh G, Fernandez-Pineda L, Thangaratnam S, Ewer AK. Έλεγχος με παλμική οξυμετρία για κρίσιμες συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3:CD011912).

καρδιακές ανωμαλίες. Ο έλεγχος στόχευε στις εξαρτώμενες από τον αρτηριακό πόρο βλάβες που έχουν υψηλή θνησιμότητα και νοσηρότητα αν αφεθούν χωρίς ακριβή διάγνωση. Μια μελέτη του 2017 κατέδειξε μείωση κατά 33% των θανάτων από CCHD σε πολιτείες των ΗΠΑ με υποχρεωτικό προληπτικό έλεγχο.<sup>3</sup> Από τον Δεκέμβριο του 2017, 47 πολιτείες και η Περιφέρεια της Κολούμπια επέβαλαν τον προληπτικό έλεγχο με παλμική οξυμετρία για συγγενείς καρδιοπάθειες. Παρόλο που ο έλεγχος με παλμική οξυμετρία είναι ένα πολύτιμο εργαλείο για τον εντοπισμό βρεφών με CCHD, η υπόλοιπη φυσική εξέταση δεν πρέπει να παραμελείται και το πάσχον βρέφος πρέπει να εξετάζεται τηρώντας κατά νου μία ευρεία διαφορική διάγνωση. Τα βρέφη με γνωστή καρδιακή νόσο εξακολουθούν να κινδυνεύουν και από άλλες παθολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της βακτηριακής σήψης, της αναιμίας και της πνευμονικής νόσου. Τα οξέως πάσχοντα βρέφη μπορεί να αντιμετωπίζονται τηρώντας ταυτόχρονα κατά νου πολλές πιθανές διαγνώσεις ενόσω σταθεροποιείται η κατάστασή τους. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ορισμένοι πρόσθετοι παράγοντες μπορεί να υποδηλώνουν καρδιακές ανωμαλίες. Δυσμορφικά ή συνδρομικά χαρακτηριστικά σε οποιοδήποτε νεογνό θα πρέπει να προτρέπουν τον κλινικό γιατρό να δώσει ιδιαίτερη

προσοχή στο καρδιαγγειακό σύστημα καθώς το βρέφος μεταβαίνει στη μεταγεννητική ζωή.

## Κυάνωση

Η κεντρική κυάνωση υποδηλώνει μειωμένο κορεσμό οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα και είναι γενικά ορατή όταν η ανηγμένη αιμοσφαιρίνη στο αίμα υπερβαίνει τα 5 g/dl (κορεσμός  $\leq 85\%$  σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης). Εάν οι πνεύμονες λειτουργούν κανονικά, το επίπεδο του συστηματικού αρτηριακού κορεσμού του αίματος σε οξυγόνο εξαρτάται εξ ολοκλήρου από την αποτελεσματική (δραστική) πνευμονική ροή αίματος, δηλαδή την ποσότητα αίματος που οξυγονώνεται από τους πνεύμονες και περνάει στη συνέχεια στη συστηματική αρτηριακή κυκλοφορία. Τα νεογνά εμφανίζουν συχνά ακροκυάνωση που δεν σχετίζεται με καρδιακή νόσο. Η καλύτερη μέθοδος αξιολόγησης της κεντρικής κυάνωσης σε ένα βρέφος είναι η εξέταση της γλώσσας. Χρειάζονται και άλλες διαγνωστικές διαδικασίες για να προσδιοριστεί η αιτία της κυάνωσης. Η σύγκριση του κορεσμού οξυγόνου του αρτηριακού αίματος ή του PO<sub>2</sub> πάνω και κάτω από τον αρτηριακό πόρο μπορεί να βοηθήσει. Επιπλέον, η δοκιμασία «υπεροξίας» (δηλαδή ο αερισμός με υψηλή συγκέντρωση εισπνεόμενου οξυγόνου) θεωρείται συχνά πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο. Αύξηση άνω των 50 mm Hg (και συχνά πολύ υψηλότερη) στη συστηματική αρτηριακή PO<sub>2</sub> παρατηρείται σε βρέφη με πρωτογενή πνευμονικά προβλήματα (ιδίως επειδή τα υψηλά επίπεδα οξυγόνου τείνουν να διαστέλλουν τα πνευμονικά αρτηρίδια και να μειώνουν την PAP). Μια PaO<sub>2</sub> μικρότερη από 100 mm Hg σε περιβάλλον εμπλουτισμένο με οξυγόνο υποδηλώνει συγγενή καρδιακή ανωμαλία μέχρι αποδείξεως του αντιθέτου και αποτελεί ένδειξη για υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση και έναρξη θεραπείας με PGE<sub>2</sub>. Συχνά, η πραγματικότητα διαφέρει από τη θεωρία: ακόμη και σε κυανωτική καρδιοπάθεια μπορεί να παρατηρηθεί σημαντική αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης οξυγόνου ή του κορεσμού του οξυγόνου στο αίμα, εφόσον η δραστική πνευμονική ροή αίματος είναι πάνω από ένα ελάχιστο επίπεδο. Επομένως, μια PaO<sub>2</sub> 100 έως 250 mm Hg μπορεί να υποκρύπτει συγγενή καρδιοπάθεια και δικαιολογεί πρόσθετη διερεύνηση. Μια PaO<sub>2</sub> άνω των 250 mm Hg καθιστά λιγότερο πιθανή την απειλητική για τη ζωή κυανωτική καρδιοπάθεια. Κατά τη διενέργεια δοκιμασίας υπεροξίας θα πρέπει να γίνονται ταυτόχρονα άμεσες μετρήσεις οξυγόνου στο άνω και κάτω μέρος του σώματος, ώστε να υπερτονιστεί οποιαδήποτε διαφορά και να επιβεβαιωθεί η παρουσία διαφυγής από δεξιά προς αριστερά. Η μέτρηση του κορεσμού του άνω και του κάτω μέρους του σώματος κατά τη διάρκεια του κλάματος μπορεί επίσης να βοηθήσει να υπερτονιστούν τυχόν διαφορές λόγω διαφυγής μέσω του πόρου.

Το παλμικό οξύμετρο είναι πολύτιμος βοηθός. Είναι άμεσα διαθέσιμο και η παλμική οξυμετρία των άνω και κάτω άκρων μπορεί να δώσει πολλές πολύτιμες πληροφορίες, ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με μια δοκιμασία υπεροξίας.

## Αναπνευστική δυσχέρεια

Τα περισσότερα βρέφη με ήπιο αρτηριακό αποκορεσμό οξυγόνου είναι ταχυπνοϊκά λόγω διέγερσης των χημειούποδοχέων, αλλά παρουσιάζουν μικρή ή καθόλου αναπνευστική δυσχέρεια. Η συγγενής καρδιοπάθεια που εκδηλώνεται με αναπνευστική δυσχέρεια είναι πολύ δύσκολο να διαγνωστεί στα βρέφη: τα συμπτώματά τους είναι συνήθως πιο ύπουλα και λιγότερο δραματικά από την κυάνωση, η διαφορική διάγνωση είναι ευρύτερη και η πιθανότητα της καρδιοπάθειας είναι πολύ μικρότερη, γεγονός που μειώνει τον δείκτη υποψίας των φροντιστών. Όταν ένας γιατρός βλέπει ένα νεογέννητο να ξαπλώνει ήρεμα σε μία κούνια, αλλά να έχει κυανό χρώμα, η διάγνωση είναι σχεδόν πάντα καρδιακή νόσος. Όταν το βρέφος είναι ακυανωτικό, ταχυπνοϊκό και παρουσιάζει εισολκές, συνήθως το πρόβλημα είναι κάτι άλλο. Τα βρέφη με αναπνευστική δυσχέρεια έχουν συνήθως μετρίου βαθμού συστηματικό αποκορεσμό οξυγόνου στο αίμα, ανάλογα και με τον τύπο της κυκλοφορικής διαταραχής και τη σοβαρότητα του πνευμονικού οιδήματος. Η αναπνευστική δυσχέρεια σχετίζεται με τη μειωμένη πνευμονική ενδοτικότητα σε αυτούς τους ασθενείς και συνήθως υπάρχει διάμεσο υγρό. Έτσι, ακόμη και με φυσιολογικό διαχωρισμό των κυκλοφοριών, υπάρχει κάποιου βαθμού υποξαιμία.

## Καρδιακή εξέταση

### Ψηλάφηση

Θα πρέπει να ψηλαφηθεί η καρδιακή ώση. Τυχόν προφανής λάθος θέση της ώσης στο δεξιό θώρακα πρέπει να τεκμηριώνεται και αποτελεί ένδειξη για πρόσθετη αξιολόγηση. Στο νεογέννητο είναι σαφώς εντονότερη η καρδιακή ώση από τη δεξιά κοιλία.

### Ακρόαση

Οι καρδιακοί ήχοι στα περισσότερα νεογνά με σημαντική συγγενή καρδιοπάθεια είναι παθολογικοί. Η ταχεία καρδιακή συχνότητα των περισσότερων νεογνών μπορεί να καταστήσει την ακρόαση της καρδιάς δύσκολη ακόμη και για τον έμπειρο ιατρό. Πολλαπλές μελέτες έχουν αξιολογήσει την ικανότητα των παιδοκαρδιολόγων και των γενικών παιδίατρων στην ανίχνευση καρδιακών παθήσεων σε νοσηλεύόμενα νεογνά και έχουν βρει ποσοστά ευαισθησίας από 80% έως 83% για τις συγγενείς καρδιοπάθειες.<sup>64-66</sup> Η παρουσία μονήρους δευτέρου καρδιακού ήχου (τόνου) μετά τις πρώτες 12 ώρες ζωής μπορεί να υποδεικνύει ατηρ-

σία μιας μηνοειδούς βαλβίδας ή μετάθεση των μεγάλων αρτηριών. Η παρουσία ενός συστολικού πνευμονικού κλικ εξώθησης μπορεί να είναι φυσιολογική τις πρώτες ώρες, αλλά μετά από αυτό, οποιοδήποτε συστολικό κλικ εξώθησης είναι παθολογικό, υποδεικνύοντας μια παθολογική πνευμονική ή αορτική βαλβίδα, μια διευρυμένη πνευμονική αρτηρία ή αορτή ή ατελή διαχωρισμό των μεγάλων αγγείων (truncus arteriosus). Εάν το βρέφος έχει πνευμονική νόσο χωρίς συγγενή καρδιοπάθεια και έχει στενά διχασμένο ή μονήρη δεύτερο καρδιακή ήχο, τότε αναμένεται υψηλή PVR. Αν και τα συστολικά φύσηματα διακρίνονται ευκολότερα από τον πρώτο και τον δεύτερο καρδιακό ήχο, είναι συχνά κατά τη νεογνική περίοδο και η παρουσία τους αναφέρεται παραδοσιακά σε ποσοστό έως και 60% των υγιών νεογνών.<sup>67</sup> Μελέτες έχουν καταδείξει υψηλότερη επίπτωση συγγενούς καρδιοπάθειας σε βρέφη με φύσημα κατά τη νεογνική περίοδο. Σε μια μελέτη 7204 διαδοχικά εξετασθέντων νεογνών, λιγότερο από το 1% των νεογνών βρέθηκαν να έχουν καρδιακό φύσημα. Όλα τα νεογνά με καρδιακό φύσημα παραπέμφθηκαν για υπερηχοκαρδιογράφημα και στο 54% αυτών διαγνώστηκε υποκείμενη καρδιακή ανωμαλία.<sup>68</sup> Σε μια αναδρομική ανασκόπηση 20.323 γεννήσεων ζώντων σε διάστημα 3 ετών σε ένα νοσοκομείο του Ισραήλ βρέθηκαν 170 νεογνά με μεμονωμένο εύρημα το καρδιακό φύσημα, τα οποία και παραπέμφθηκαν για υπερηχοκαρδιογράφημα. Από αυτά τα νεογνά, 147 (86%) βρέθηκαν να έχουν δομικές καρδιακές ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων VSD (37%), του PDA (23%) και του συνδυασμού VSD και PDA (7%). Οι ανωμαλίες που δημιουργούν διαφυγές από αριστερά προς τα δεξιά αποτελούσαν το 66% των διαγνώσεων.<sup>69</sup> Ορισμένα φύσηματα που παρατηρούνται κατά τη νεογνική περίοδο είναι σχεδόν παθολογικά. Ο καλπαστικός ρυθμός με παρουσία S4 είναι πάντα παθολογικός.

**ΣΧΟΛΙΟ ΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ:** Αν και το υπερηχοκαρδιογράφημα και το παλμικό οξύμετρο τείνουν να καταστήσουν το στηθοσκόπιο παρωχημένο, υπάρχουν ακόμα πολλά που μπορούμε να μάθουμε από την προσεκτική παρατήρηση του χρώματος, την ψηλάφηση όλων των παλμών και την ακρόαση, όπως περιγράφεται παραπάνω.

## Κοιλιακή εξέταση

Η ηπατομεγαλία είναι ένα μη ειδικό εύρημα που μπορεί να είναι ενδεικτικό αυξημένων κεντρικών φλεβικών πιέσεων. Μπορεί να σχετίζεται με καρδιακές βλάβες που επιβαρύνουν τις δεξιές καρδιακές κοιλότητες με όγκο (όπως συστηματική αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία, ανώμαλη πνευμονική φλεβική επιστροφή ή ανεπάρκεια της δεξιάς βαλβίδας, όπως παρατηρείται με την ανωμαλία Ebstein και το σύνδρομο απουσίας πνευμονικής βαλβί-

δας). Η ηπατομεγαλία μπορεί επίσης να σχετίζεται με καταστάσεις χαμηλής παροχής, όπως μυοκαρδίτιδα, μυοκαρδιοπάθεια, καρδιογενές σοκ μετά από σύγκλιση του πόρου σε μια εξαρτώμενη από τον πόρο συστηματική βλάβη ή ταχυαρρυθμίες.

### Περιφερική εξέταση

Επιβάλλεται να ψηλαφώνται ο μηριαίος και ο κερκιδικός σφυγμός σε όλα τα νεογνά. Ο αλλόμενος σφυγμός συνδέεται συνήθως με διευρυμένη πίεση σφυγμού και μπορεί να παρατηρηθεί σε συγγενείς ανωμαλίες με αυξημένη διαστολική πνευμονική ροή αίματος. Η ανεύρεση ασθενέστερων μηριαίων σφυγμών ή βραχιόνιο-μηριαίας καθυστέρησης του σφυγμού μπορεί να σχετίζεται με στένωση του ισθμού της αορτής, σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής καρδιάς ή διακοπτόμενο αορτικό τόξο. Η αδυναμία ψηλάφησης σφυγμών σε όλα τα άκρα πρέπει να ωθεί τον εξεταστή να ψηλαφήσει τη δεξιά καρωτίδα ή την κροταφική αρτηρία. Εάν αυτοί οι σφυγμοί παραμένουν άθικτοι, η διάγνωση θα πρέπει να περιλαμβάνει, εκτός από απόφραξη του αορτικού τόξου, και συνύπαρξη ανώμαλης έκφυσης της υποκλειδιάς αρτηρίας. Εάν όλοι οι σφυγμοί είναι σοβαρά μειωμένοι, η απόφραξη της ροής του αίματος βρίσκεται στην αορτική βαλβίδα ή εντός της αριστερής κοιλίας. Οι ασθενείς μηριαίοι σφυγμοί θα πρέπει να ωθούν τον κλινικό ιατρό να ξεκινήσει θεραπεία με έγχυση προσταγλανδίνης εν αναμονή επιβεβαιωτικής απεικόνισης ή μεταφοράς σε άλλο κέντρο.

## ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΝΕΟΓΝΩΝ

Η ακριβής διάγνωση της ανατομίας και της φυσιολογίας της καρδιακής βλάβης αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της παιδιατρικής καρδιολογίας. Για την επίτευξη αυτών των στόχων διατίθενται πολλαπλές απεικονιστικές μέθοδοι. Επί του παρόντος, οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες τεχνικές απεικόνισης στη ΜΕΝΝ είναι η ηχοκαρδιογραφία, οι αξονικές τομογραφίες, η μαγνητική τομογραφία και ο καρδιακός καθετηριασμός. Η απόφαση για τη διενέργεια μίας ή περισσότερων από αυτές τις μελέτες εξαρτάται από το ιστορικό, την κλινική εξέταση και την κλινική πορεία του ασθενούς. Με τη χρήση αυτών των απεικονιστικών τεχνικών, μπορεί να επιτευχθεί πλήρης αξιολόγηση της καρδιακής βλάβης, ώστε να βοηθηθεί η βέλτιστη κλινική έκβαση. Αυτή η ενότητα θα επικεντρωθεί ειδικά στις χρήσεις αυτών των τεχνικών στη ΜΕΝΝ.

### Ηχοκαρδιογραφία

Η ηχοκαρδιογραφία (ή αλλιώς υπερηχοκαρδιογραφία) παραμένει η κύρια τεχνική απεικόνισης στην παιδιατρική

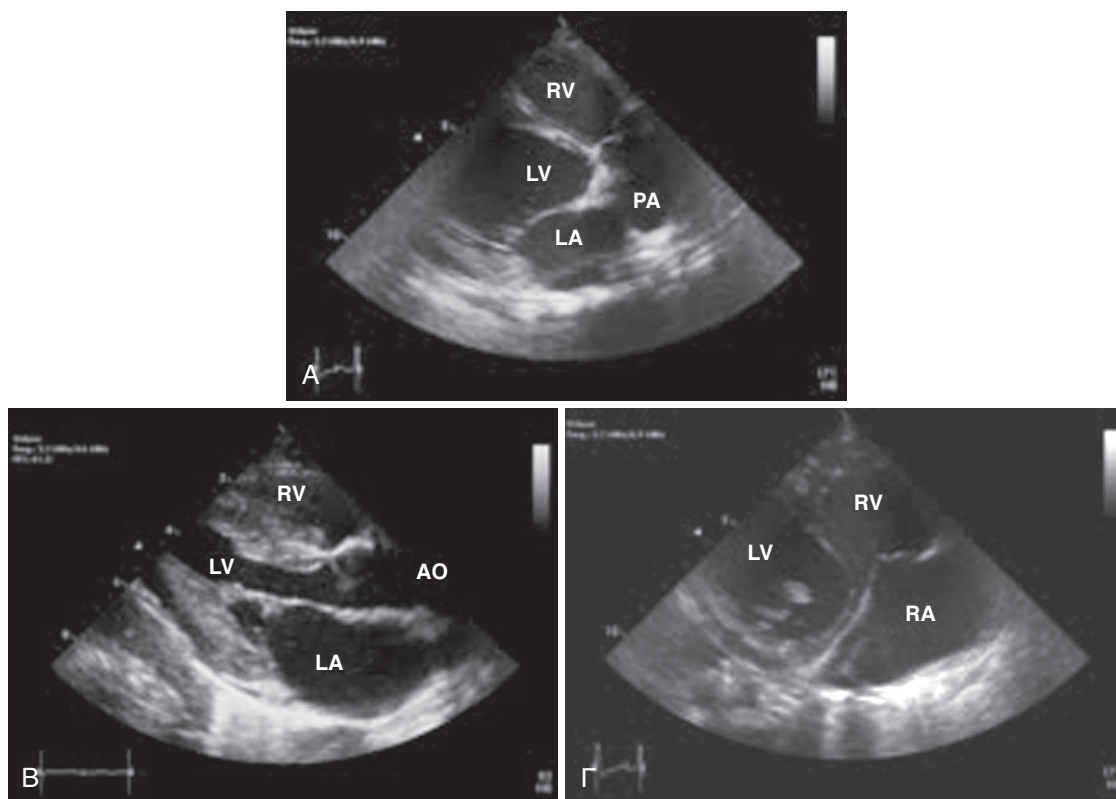
#### ΠΙΝΑΚΑΣ 14.2 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΑΡΧΙΚΗ ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Σύνδρομα	Τρισωμία 13 Τρισωμία 18 Τρισωμία 21 Σύνδρομο CHARGE Σύνδρομο VACTERL Σύνδρομο DiGeorge Σύνδρομο Noonan Σύνδρομο Turner Σύνδρομο William
Μη-σύνδρομα	Συγγενής διαφραγματοκήλη Ομφαλοκήλη Ανωμαλία της μέσης γραμμής Τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο
Άλλα	Ανεξήγητη υποξαμία Παθολογικά ευρήματα στην καρδιακή εξέταση Περιγεννητική ασφυξία Επίμονα θετικές καλλιέργειες αίματος Γενετικές ανωμαλίες μη προσδιοριζόμενες αλλιώς

*CHARGE*: κολοβώματα του οφθαλμού, καρδιοπάθεια, ατρησία χροανών, νοητική υστέρηση, ανωμαλίες γεννητικών οργάνων, ανωμαλίες αυτιών. *VACTERL*: σπονδυλικές ανωμαλίες, ατρησία πρωκτού, καρδιακές ανωμαλίες, τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο, νεφρικές ανωμαλίες, ανωμαλίες των άκρων.

καρδιολογία.<sup>70-72</sup> Το ηχοκαρδιογράφημα είναι πιθανότατα η πρώτη τεχνική καρδιακής απεικόνισης που θα ληφθεί για να επιβεβαιωθεί ή να αποκλειστεί μια καρδιακή ανωμαλία (Πίνακας 14.2). Για τις περισσότερες κλινικές και χειρουργικές αποφάσεις αρκεί μια ηχοκαρδιογραφική εξέταση. Τα πλεονεκτήματα της ηχοκαρδιογραφίας περιλαμβάνουν τη φορητότητα, τη μη επεμβατική φύση, τις πληροφορίες σε πραγματικό χρόνο, την ασφάλεια και τη γενικότερη ευκολία χρήσης. Στα μειονεκτήματα της ηχοκαρδιογραφίας περιλαμβάνονται οι περιορισμοί στην απεικόνιση στην περίπτωση ορισμένων κλινικών σεναρίων και η μόνο μέτρια ικανότητα ακριβούς διάγνωσης ορισμένων περίπλοκων εξωκαρδιακών αγγειακών ανωμαλιών.

Ηχοκαρδιογραφία ονομάζεται η εφαρμογή υπερήχων για τη λήψη εικόνας μέσω ανακλώμενων ηχητικών κυμάτων. Στη ΜΕΝΝ χρησιμοποιούνται ηχοβολείς υψηλότερης συχνότητας, συνήθως 5 MHz ή περισσότερο, επειδή απαιτείται ελάχιστο βάθος διείσδυσης του ηχητικού κύματος στον ασθενή και τα βραχύτερα μήκη κύματος που αντιστοιχούν στις υψηλότερες συχνότητες επιτρέπουν υψηλότερη ανάλυση και διακριτική ικανότητα. Η σκέδαση του υπερηχητικού κύματος, η οποία επιδεινώνει την ποιότητα της εικόνας, παρατηρείται συνήθως μεταξύ διεπιφανειών υλικών που έχουν διαφορετική πυ-



**Εικ. 14.5** Ηχοκαρδιογράφημα όπου φαίνεται η παραστερνική τομή κατά το μακρό άξονα με σάρωση από εμπρός (A) προς τα πίσω (C) της καρδιάς. Αο, αορτή. LA, αριστερός κόλπος. LV, αριστερή κοιλία. PA, πνευμονική αρτηρία. RA, δεξιός κόλπος. RV, δεξιά κοιλία.

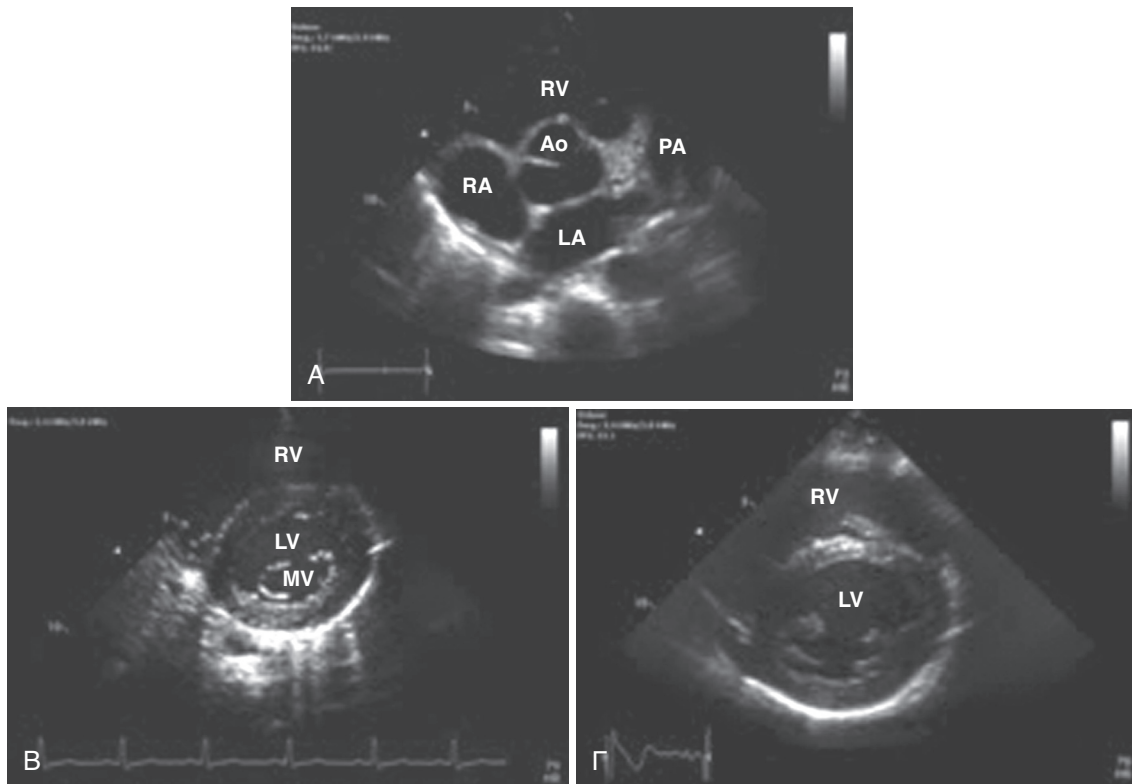
κνότητα. Το οστό και ο αέρας, όταν γειτνιάζουν με μαλακό ιστό ή υγρό, παράγουν σημαντικά τεχνουργήματα (artifacts), ενώ ο μαλακός ιστός δίπλα σε υγρό παράγει ελάχιστα τεχνουργήματα. Ως εκ τούτου, κλινικά σενάρια, όπως ένας πνευμοθώρακας ή μια βρογχοπνευμονική δυσπλασία (BPD), μπορεί να ελαχιστοποιήσουν την ποιότητα της εικόνας.

Για την αρχική υπερηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση του νεογνού απαιτείται μια πλήρης και τυποποιημένη προσέγγιση. Η συνήθης εξέταση συνίσταται στην τοποθέτηση του ηχοβολέα ακριβώς αριστερά του στέρνου για τη λήψη παραστερνικών τομών κατά το μακρό (Εικ. 14.5A-C) και βραχύ άξονα (Εικ. 14.6A-C), στην κορυφή της καρδιάς για τη λήψη μιας κορυφαίας τομής τεσσάρων κοιλοτήτων (Εικ. 14.7A-C), υποξιφοειδικά για τη λήψη υποξιφοειδικών στεφανιαίων (Εικ. 14.8A-C) και οβελιαίων τομών (Εικ. 14.9A-C), και στην σφαγιτιδική εντομή για τη λήψη υπερστερνικών τομών κατά το μακρό (Εικ. 14.10A,B) και το βραχύ άξονα (Εικ. 14.11A-B). Ανάλογα με την πολυπλοκότητα της ανατομίας μπορεί να χρειαστεί να ληφθούν και περισσότερες τομές. Εάν η καρδιά είναι μετατοπισμένη, όπως στην περίπτωση της δεξιοκαρδίας ή της CDH, απαιτούνται προσαρμογές της θέσης του ηχοβολέα. Οι πολλαπλές σαρώσεις με χρήση M-mode,

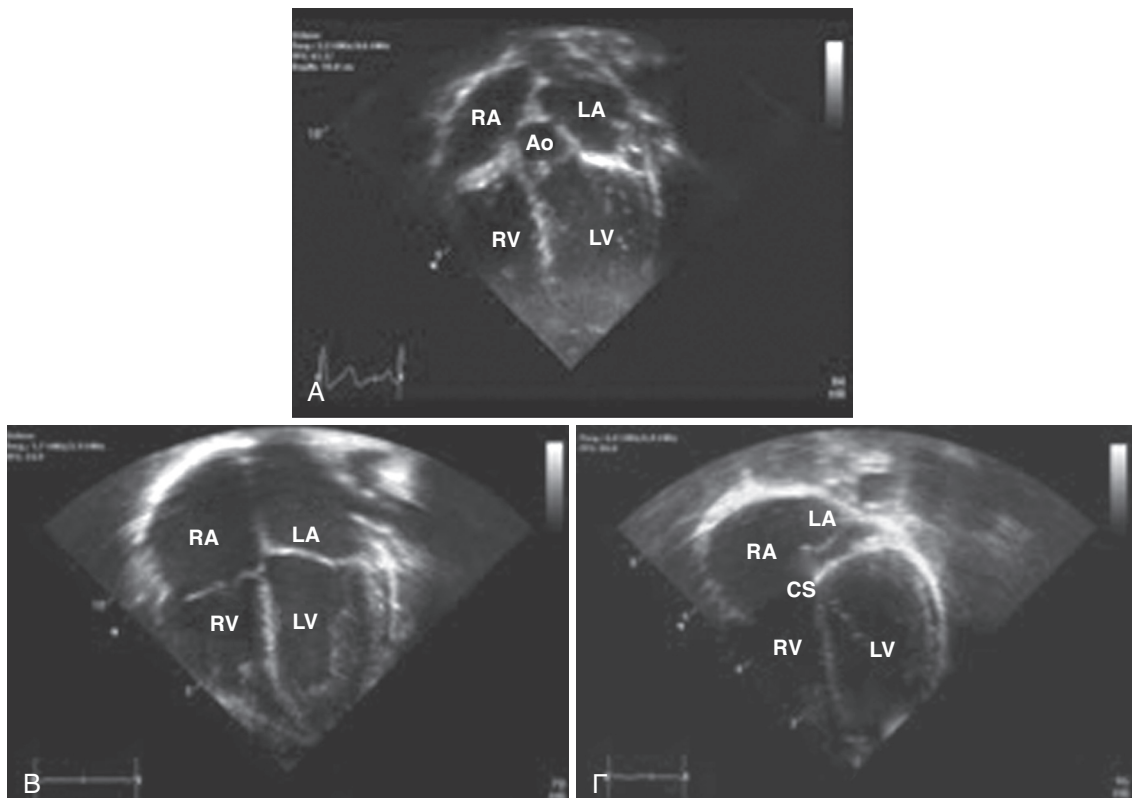
δισδιάστατης ανάλυσης, Doppler και έγχρωμου Doppler επιτρέπουν μια περιεκτική εξέταση που θα δώσει ανατομικά, φυσιολογικά και λειτουργικά δεδομένα. Για μια πλήρη ανασκόπηση, ο αναγνώστης παραπέμπεται στα πρόσφατα εγχειρίδια *Echocardiography in Pediatric and Adult Congenital Heart Disease*, eds. Eidem BW, Cetta F, and O'Leary PW ή *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease: From Fetus to Adult*, εκδ. Lai WW, Mertens LL, MS Cohen, and Geva T.

### Υπερηχοκαρδιογραφία M-Mode

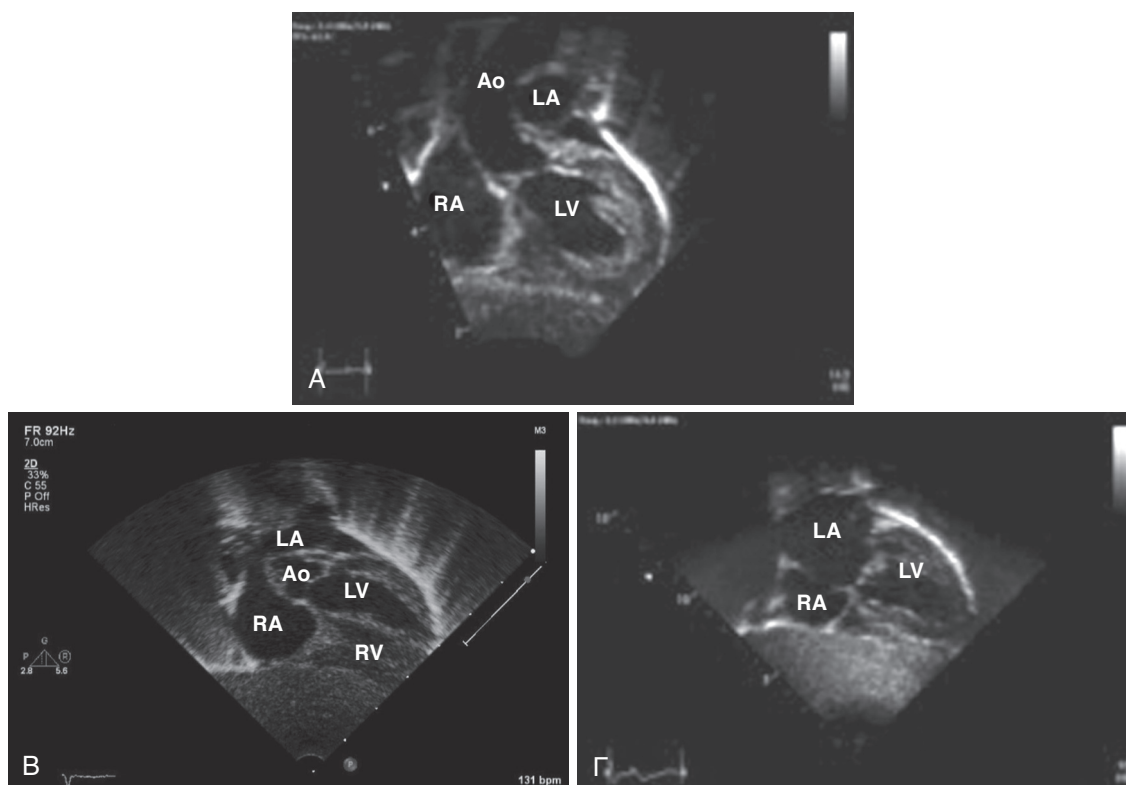
Η ηχοκαρδιογραφία M-mode ήταν μία από τις πρώτες τεχνικές που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των καρδιακών δομών. Απεικονίζεται η ηχοδομή κατά μήκος μίας μόνο γραμμής (στον κάθετο άξονα), καθώς και οι μεταβολές αυτής με την πάροδο του χρόνου (στον οριζόντιο άξονα) (Εικ. 14.12). Η δισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία έχει αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό αυτή τη μέθοδο, αλλά το M-mode εξακολουθεί να χρησιμοποιείται κυρίως για τον υπολογισμό της κλασματικής βράχυνσης και τη μέτρηση του πάχους των τοιχωμάτων και του μεγέθους των κοιλοτήτων, αν και οι κατευθυντήριες οδηγίες επικαιροποιούνται συνεχώς.<sup>73</sup> Η εικόνα αυτή λαμβάνε-



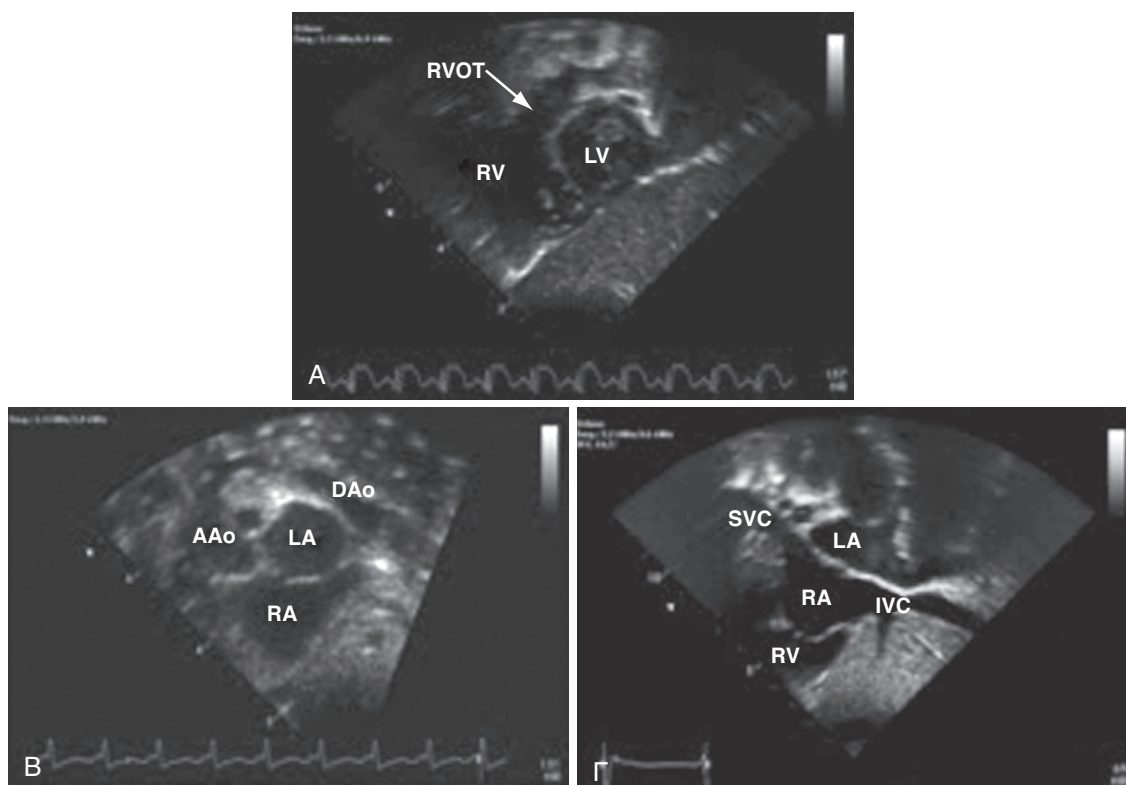
**Εικ. 14.6** Ηχοκαρδιογράφημα όπου φαίνεται η παραστερνική τομή κατά το βραχύ άξονα με σάρωση από τη βάση (Α) προς την κορυφή (C) της καρδιάς. *Ao*, αορτή. *LA*, αριστερός κόλπος. *LV*, αριστερή κοιλία. *MV*, μιτροειδής βαλβίδα. *PA*, πνευμονική αρτηρία. *RA*, δεξιός κόλπος. *RV*, δεξιά κοιλία.



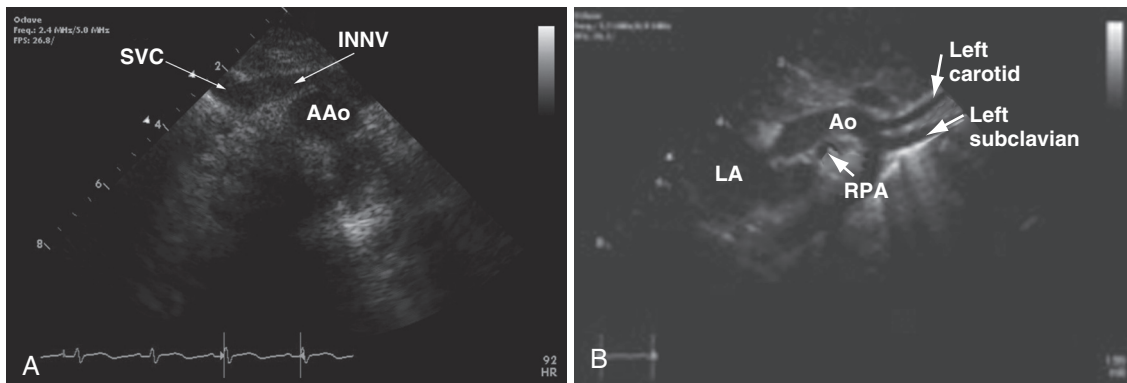
**Εικ. 14.7** Ηχοκαρδιογράφημα όπου φαίνεται η κορυφαία τομή τεσσάρων κοιλοτήτων με σάρωση από εμπρός (Α) προς τα πίσω (Γ). *Ao*, αορτή. *CS*, στεφανιαίος κόλπος. *LA*, αριστερός κόλπος. *LV*, αριστερή κοιλία. *RA*, δεξιός κόλπος. *RV*, δεξιά κοιλία.



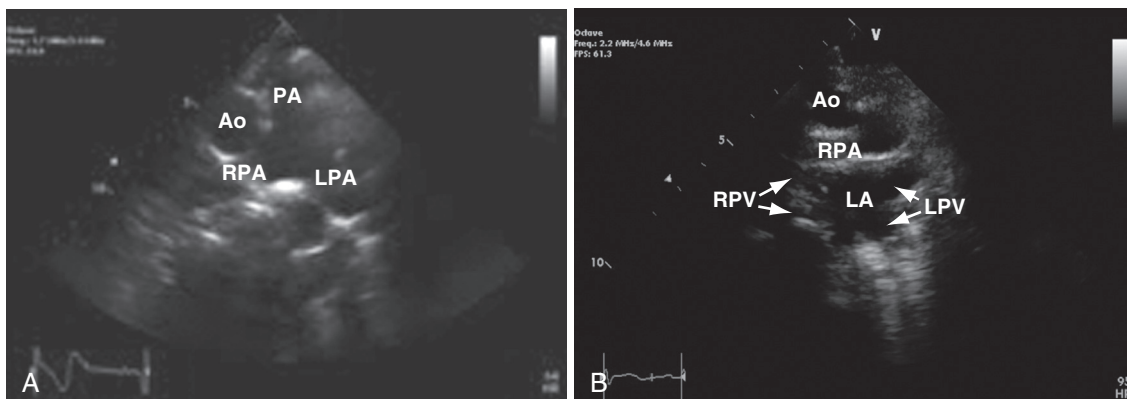
**Εικ. 14.8** Ηχοκαρδιογράφημα όπου φαίνεται η υποξίφωειδική στεφανιαία τομή με σάρωση από εμπρός (Α) προς τα πίσω (Γ). *Aο*, αορτή. *LA*, αριστερός κόλπος. *LV*, αριστερή κοιλία. *RA*, δεξιός κόλπος. *RV*, δεξιά κοιλία.



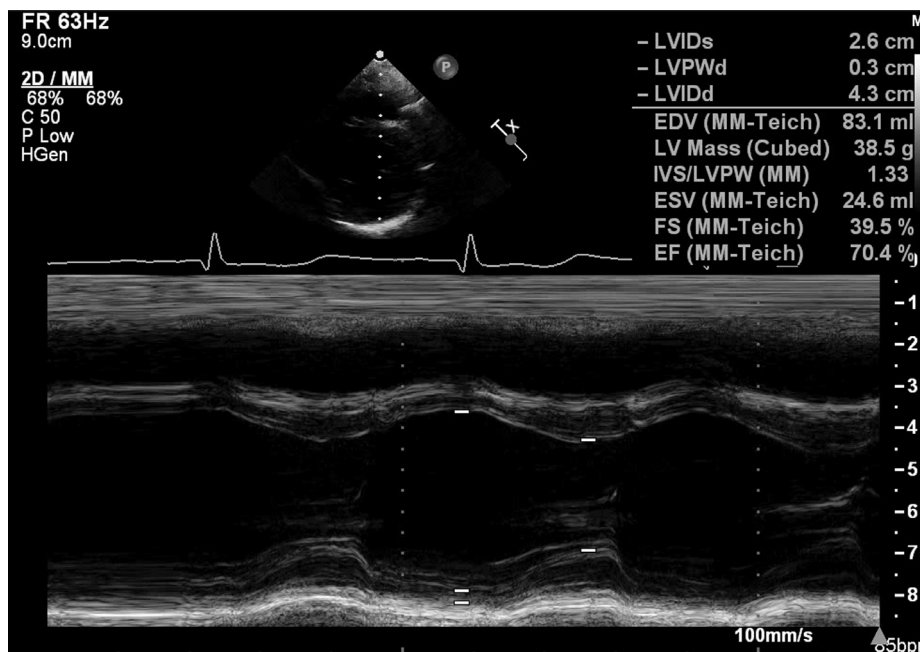
**Εικ. 14.9** Ηχοκαρδιογράφημα όπου φαίνεται η υποξίφωειδική οβελιαία τομή με σάρωση από την κορυφή (Α) προς τη βάση (Γ). *AAο*, ανιούσα αορτή. *DAο*, κατιούσα αορτή. *IVC*, κάτω κοίλη φλέβα. *LA*, αριστερός κόλπος. *LV*, αριστερή κοιλία. *RA*, δεξιός κόλπος. *RV*, δεξιά κοιλία. *RVOT*, χώρος εξόδου της δεξιάς κοιλίας. *SVC*, άνω κοίλη φλέβα.



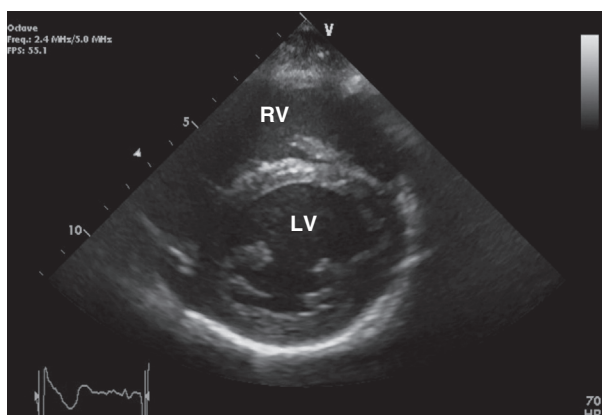
**Εικ. 14.10** Ηχοκαρδιογράφημα όπου φαίνεται η υπερστερνική τομή κατά το μακρό άξονα με σάρωση από τα δεξιά (A) προς τα αριστερά του ασθενούς (B), με δεδομένη την παρουσία αριστερού αορτικού τόξου. *AAo*, ανιούσα αορτή. *Ao*, αορτή. *INN*, ανώνυμος φλέβα. *LA*, αριστερός κόλπος. *RPA*, δεξιά πνευμονική αρτηρία. *SVC*, άνω κοίλη φλέβα.



**Εικ. 14.11** Ηχοκαρδιογράφημα όπου φαίνεται η υπερστερνική τομή κατά το βραχύ άξονα με σάρωση από πάνω (A) προς τα κάτω (B) *Ao*, αορτή. *LA*, αριστερός κόλπος. *LPA*, αριστερή πνευμονική αρτηρία. *LPV*, αριστερή πνευμονική φλέβα. *PA*, πνευμονική αρτηρία. *RPA*, δεξιά πνευμονική αρτηρία. *RPV*, δεξιά πνευμονική φλέβα.



**Εικ. 14.12** Ανάλυση M-mode μέσω της αριστερής κοιλίας με φυσιολογική κλασματική βράχυνση 39%. *EF*, κλάσμα εξώθησης. *EDV*, τελοδιαστολικός όγκος. *ESV*, τελοσυστολικός όγκος. *FS*, κλασματική βράχυνση. *IVS/LVPW*, μεσοκοιλιακό διάφραγμα / οπίσθιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας. *LVIDd*, τελοδιαστολική εσωτερική διάμετρος της αριστερής κοιλίας. *LVIDs*, τελοσυστολική εσωτερική διάμετρος της αριστερής κοιλίας. *LVPWd*, πάχος του οπίσθιου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας στο τέλος της διαστολής.

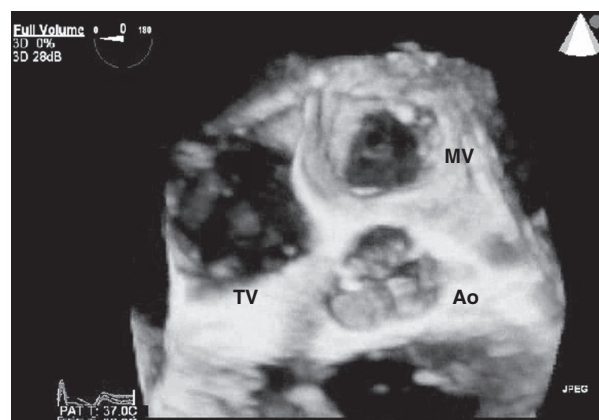


**Εικ. 14.13** Παραστερνική τομή κατά το βραχύ άξονα στο επίπεδο των θηλοειδών μυών. *LV*, αριστερή κοιλία. *RV*, δεξιά κοιλία.

ται συνήθως από την παραστερνική τομή κατά το βραχύ άξονα, στο επίπεδο των θηλοειδών μυών (Εικ. 14.13). Η κλασματική βράχυνση ορίζεται ως (τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας - τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας)/τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας. Μια φυσιολογική τιμή είναι οτιδήποτε πάνω από 28%. Οι περιορισμοί του M-mode περιλαμβάνουν το γεγονός ότι χρησιμοποιεί μόνο ένα επίπεδο για την εκτίμηση της συνολικής κοιλιακής λειτουργίας. Συνεπώς, οι τμηματικές διαταραχές της κινητικότητας μπορεί να διαφύγουν της διάγνωσης. Εξαρτάται επίσης αρκετά από το προφόρτιο και δεν μετρά την ενδογενή συστατικότητα του μυοκαρδίου καθεαυτή. Η κλασματική βράχυνση προϋποθέτει επίσης φυσιολογική ηλεκτρική αγωγιμότητα και κυκλικό σχήμα της αριστερής κοιλίας. Ανωμαλίες της αγωγής ή επιπέδωση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος που μπορεί να παρατηρηθεί με διατεταμένους όγκους δεξιάς κοιλίας λόγω διαφυγών ή αυξημένων πιέσεων δεξιάς κοιλίας από επίμονη πνευμονική υπέρταση του νεογνού (PPHN) μπορεί να περιορίσουν την αξιοπιστία αυτών των μετρήσεων. Για το πάχος των τοιχωμάτων και τα μεγέθη των κοιλοτήτων υπάρχουν φυσιολογικά εύρη τιμών και οι μετρήσεις αυτές συνήθως εκφράζονται ως z-score. Το z-score εκφράζει πόσες τυπικές αποκλίσεις διαφέρει μια τιμή από το μέσο όρο (δηλαδή z-score μηδέν σημαίνει ότι ισούται με τον μέσον όρο) και οι τιμές z-score  $\pm 2$  θεωρούνται φυσιολογικές.

### Ηχοκαρδιογραφία δύο διαστάσεων

Όπως αναφέρθηκε, η χρήση δισδιάστατης ηχοκαρδιογραφίας και η λήψη πολυάριθμων τομών είναι ο συνηθέστερος τρόπος με τον οποίο προσδιορίζεται η ανατομία της καρδιάς. Η συστολική λειτουργία μπορεί επίσης να εκτιμηθεί ποιοτικά και ποσοτικά. Σχεδιάζοντας κανείς πάνω



**Εικ. 14.14** Τρισδιάστατη ηχοκαρδιογραφική εικόνα των καρδιακών βαλβίδων. *Ao*, αορτική βαλβίδα. *MV*, μιτροειδής βαλβίδα. *TV*, τριγλώχινα βαλβίδα.

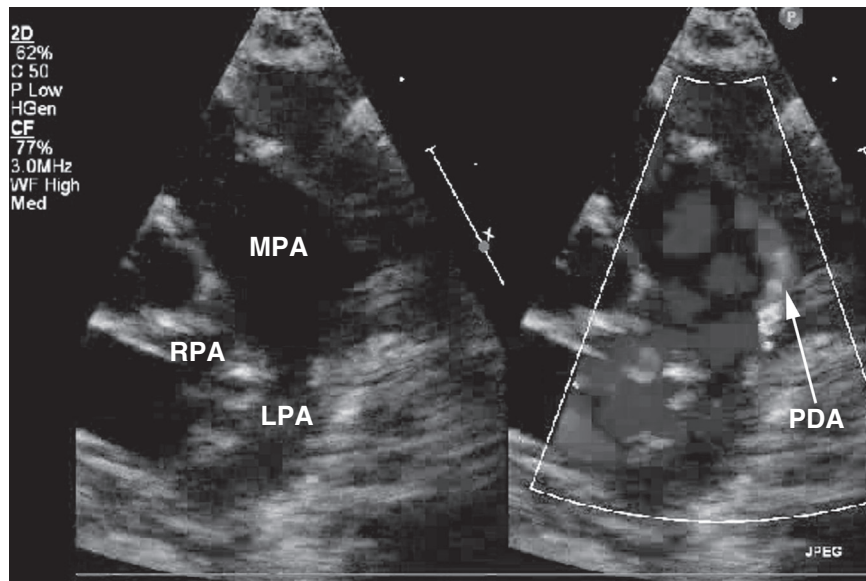
στην οθόνη τα όρια της αριστερής κοιλίας στο τέλος της συστολής και στο τέλος της διαστολής μπορεί να εκτιμηθεί ο τελοδιαστολικός και τελοσυστολικός όγκος και έτσι να υπολογιστεί το κλάσμα εξώθησης. Γενικά, ένα κλάσμα εξώθησης άνω του 50% θεωρείται φυσιολογικό. Εκτός από τον προσδιορισμό της δομής και της λειτουργίας, οι δευτερεύουσες μεταβολές στα μεγέθη των κοιλοτήτων μπορούν να δώσουν ενδείξεις για την φυσιολογία. Για παράδειγμα, ένας PDA μπορεί να είναι ευμεγέθης, αλλά αν οι αριστερές δομές δεν παρουσιάζουν διάταση, μπορεί στην πραγματικότητα η διαφυγή από αριστερά προς τα δεξιά να είναι ελάχιστη, ενδεχομένως λόγω PPHN ή επειδή δεν έχει περάσει αρκετός χρόνος ώστε να παρατηρηθούν αυτές οι αλλαγές.

### Τρισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία

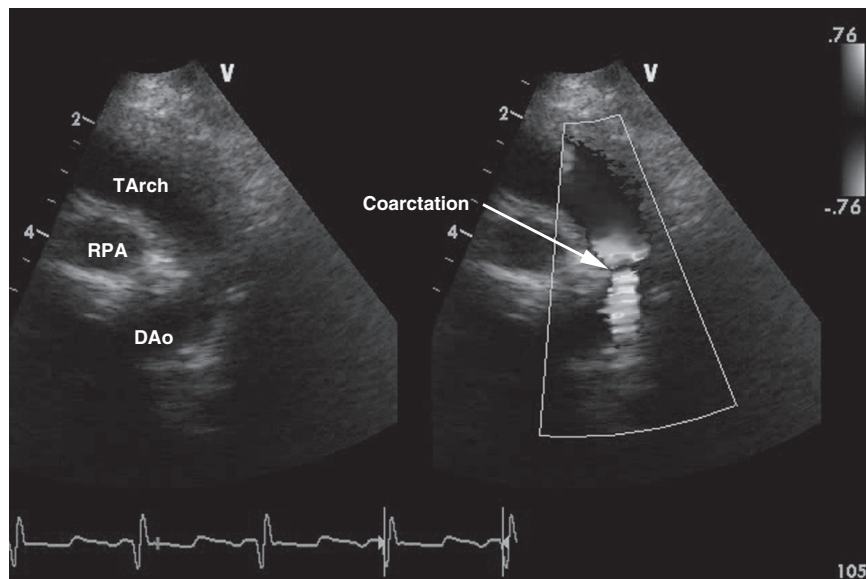
Η δυνατότητα τρισδιάστατης απεικόνισης σε πραγματικό χρόνο αποτελεί σχετικά νέα εξέλιξη της τεχνολογίας. Το πλεονέκτημα αυτής της τεχνολογίας περιλαμβάνει τη δυνατότητα καλύτερης εκτίμησης των σχέσεων μεταξύ των δομών στο χώρο, σε σύγκριση με την προσπάθεια νοητικής ανακατασκευής της καρδιακής ανατομίας με τη βοήθεια δισδιάστατων τομών (Εικ. 14.14). Αν και η τρισδιάστατη απεικόνιση συνεχίζει να εξελίσσεται, οι πρακτικές χρήσεις της στη ΜΕΝΝ είναι προς το παρόν ελάχιστες. Αυτή η μέθοδος μπορεί να είναι πιο χρήσιμη για νεογνά με συγγενείς καρδιοπάθειες. Η χρησιμότητα αυτής της μεθόδου για νεογνά με δομικά φυσιολογική καρδιά δεν έχει ακόμη καθοριστεί.

### Ηχοκαρδιογραφία Doppler

Η χρήση του φαινομένου Doppler επιτρέπει τον προσδιορισμό της κατεύθυνσης και της ταχύτητας των κινούμενων αντικειμένων που εξετάζονται. Επί του πα-



**Εικ. 14.15** Απεικόνιση ενός μικρού ανοικτού αρτηριακού πόρου (PDA) με τη χρήση έγχρωμης υπερηχοκαρδιογραφίας Doppler. *LPA*, αριστερή πνευμονική αρτηρία. *MPA*, στέλεχος πνευμονικής αρτηρίας. *RPA*, δεξιά πνευμονική αρτηρία.



**Εικ. 14.16** Ηχοκαρδιογράφημα Doppler που δείχνει μια στένωση ισθμού αορτής, όπως αποκαλύπτεται από την αλλοίωση (aliasing) της έγχρωμης ροής στην περιοχή της στένωσης. *DAo*, κατιούσα αορτή. *RPA*, δεξιά πνευμονική αρτηρία. *TArch*, εγκάρσιο αορτικό τόξο.

ρόντος, η μέτρηση της ταχύτητας και της κατεύθυνσης της ροής του αίματος είναι η κύρια χρήση της ανάλυσης Doppler, αν και η μέτρηση της ταχύτητας του μυοκαρδίου, η οποία ονομάζεται απεικόνιση ιστών με Doppler (tissue Doppler imaging, TDI), έχει πρόσφατα εισαχθεί ως άλλος τρόπος ποσοτικοποίησης της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας. Το έγχρωμο, το παλμικό και το συνεχούς κύματος Doppler είναι οι τρεις κύριες τεχνικές

που χρησιμοποιούνται.

Το έγχρωμο Doppler προσθέτει έγχρωμα εικονοστοιχεία εντός της εξεταζόμενης περιοχής, ανάλογα με την μετρούμενη ταχύτητα σε κάθε σημείο. Συμβατικά, οι αποχρώσεις του κόκκινου υποδηλώνουν ένα αντικείμενο (ιστό ή ροή αίματος) που κινείται προς τον μορφοτροπέα (ηχοβολέα) και οι αποχρώσεις του μπλε ένα αντικείμενο που απομακρύνεται από τον μορφοτροπέα. Το έγχρωμο

Doppler δεν δίνει απαραίτητα ποσοτικές πληροφορίες, αλλά είναι εξαιρετικά χρήσιμο για την αναγνώριση μικρών ελλειμμάτων, όπως ένα μικρό μυϊκό VSD ή PDA, που μπορεί να μην είναι εύκολα ορατά με την τυπική δισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία (Εικ. 14.15). Η χρωματική ανάλυση βοηθά επίσης στον χαρακτηρισμό των πιδάκων παλινδρόμησης (δηλαδή την ημιποσοτική εκτίμηση της βαρύτητάς τους) ανάλογα με το πλάτος του πίδακα στο στενότερο σημείο του. Οι στενωτικές περιοχές γίνονται επίσης εύκολα αντιληπτές με τη χρωματική ανάλυση, διότι το συμπαγές κόκκινο/μπλε χρώμα γίνεται συνήθως πολύχρωμο λόγω της απότομης αύξησης των ταχυτήτων που παρατηρείται σε αυτές τις περιοχές (Εικ. 14.16).

Το παλμικό και το συνεχούς κύματος Doppler είναι απλώς δύο τεχνικές για τη μέτρηση της ταχύτητας του αντικειμένου που μας ενδιαφέρει. Το παλμικό Doppler επιτρέπει την εξέταση μιας συγκεκριμένης περιοχής και τον προσδιορισμό της ταχύτητας στο σημείο αυτό. Το μειονέκτημα είναι ότι οι ροές υψηλής ταχύτητας δεν μπορούν να μετρηθούν με ακρίβεια, επειδή υπερβαίνουν τις δυνατότητες του παλμικού Doppler. Το Doppler συνεχούς κύματος μπορεί να μετρήσει σήματα υψηλής ταχύτητας κατά μήκος μιας ευθείας γραμμής, αλλά δεν μπορεί να προσδιορίσει σε ποιο σημείο ακριβώς συμβαίνει η αλλαγή της ταχύτητας. Αυτό είναι σημαντικό, επειδή η περιοχή όπου εμφανίζεται η αλλαγή της ταχύτητας είναι συνήθως η περιοχή όπου εντοπίζεται μια στένωση. Κατά σύμβαση, οι ταχύτητες των αντικειμένων που απομακρύνονται από τον μορφοτροπέα απεικονίζονται κάτω από μια βασική γραμμή (τη γραμμή του μηδέν), ενώ οι ταχύτητες των αντικειμένων που κινούνται προς τον μορφοτροπέα απεικονίζονται πάνω από τη γραμμή του μηδέν. Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι η γραμμή που εξετάζεται πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο παράλληλη προς τη ροή (ή την κατεύθυνση κίνησης του ιστού) που μας ενδιαφέρει, διαφορετικά οι ταχύτητες, και συνεπώς και οι κλίσεις πίεσης, θα υποεκτιμηθούν.

Η TDI είναι μια νεότερη τεχνική που μετρά την ταχύτητα του μυοκαρδίου μέσω Doppler. Η περιοχή που εξετάζεται είναι συνήθως το ελεύθερο τοίχωμα στο επίπεδο των κολποκοιλιακών βαλβίδων. Μέσω της TDI λαμβάνονται συνήθως τρία κύματα: το κύμα *e'* που αντιστοιχεί στην πρόιμη κοιλιακή χαλάρωση, το κύμα *a'* που αντιστοιχεί στην κολπική συστολή και ένα κύμα *s'* που αντιστοιχεί στη συστολική λειτουργία των κοιλιών (Εικ. 14.17). Τα κύματα *e'* και *a'* ποσοτικοποιούν τη διαστολική λειτουργία και το κύμα *s'* ποσοτικοποιεί τη συστολική λειτουργία.<sup>74</sup> Αυτή η τεχνική εξαρτάται λιγότερο από το προφόρτιο και επομένως μπορεί να είναι πιο χρήσιμη από τις άλλες τιμές που περιγράφηκαν προηγουμένως. Η TDI έχει χρησιμοποιηθεί σε βρέφη με BPD,<sup>75,76</sup> βρέφη διαβητικών μητέρων<sup>77,78</sup> και βρέφη με CDH<sup>79,80</sup> για να βοηθήσει στην ποσοτικοποίηση της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Έχουν παρατηρηθεί διαφορές στην καρδιακή λειτουργία μεταξύ διαφόρων ομάδων νεογνών, με

και χωρίς συγκεκριμένη ιατρική πάθηση, όπως προαναφέρθηκε. Η προγνωστική αξία αυτής της μεθόδου δεν έχει ακόμη καθοριστεί με βεβαιότητα, αλλά οι προκαταρκτικές μελέτες είναι ενθαρρυντικές. Αυτή η τεχνική θα συνεχίσει πιθανότατα να χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο καθώς θα διατίθενται περισσότερα δεδομένα για τα φυσιολογικά εύρη τιμών και εφόσον αποδειχθεί η προγνωστική της αξία.<sup>81-87</sup>

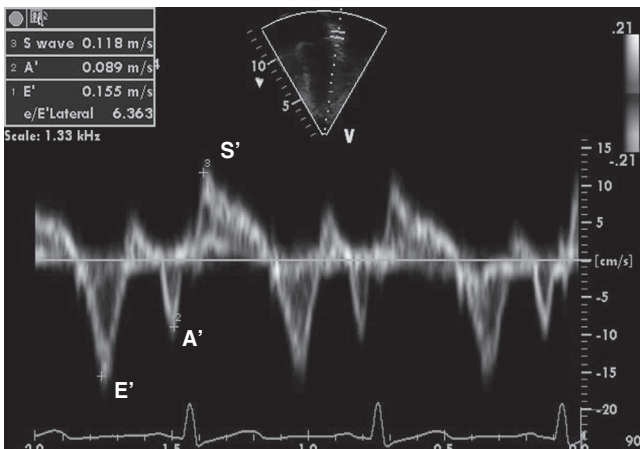
Η εκτίμηση της κλίσης πίεσης μεταξύ δύο περιοχών (ή σημείων) επιτυγχάνεται με τη μέτρηση της ταχύτητας του αίματος που κινείται μεταξύ των δύο περιοχών και με τη χρήση της εξίσωσης Bernoulli:

$$\Delta P = 1/2 \rho v_2^2 - v_1^2 + \rho f (dv / dt) * ds + R (\mu)$$

όπου  $\Delta P$  είναι η διαφορά πίεσης κατά μήκος της στενωτικής περιοχής (ή εκατέρωθεν ενός ελλείμματος ή μιας βαλβίδας που ανεπαρκεί),  $\rho$  είναι η πυκνότητα του αίματος,  $v_1$  και  $v_2$  είναι οι ταχύτητες εγγύς και άπω της στένωσης,  $R$  είναι η αντίσταση λόγω ιξώδους και  $\mu$  είναι το ιξώδες του υγρού. Οι τρεις συνιστώσες της εξίσωσης αντιπροσωπεύουν την κινητική ενέργεια, την απώλεια ενέργειας μέσω της επιτάχυνσης και της επιβράδυνσης του αίματος και τις δυνάμεις ιξώδους. Η εξίσωση μπορεί να απλοποιηθεί ως εξής

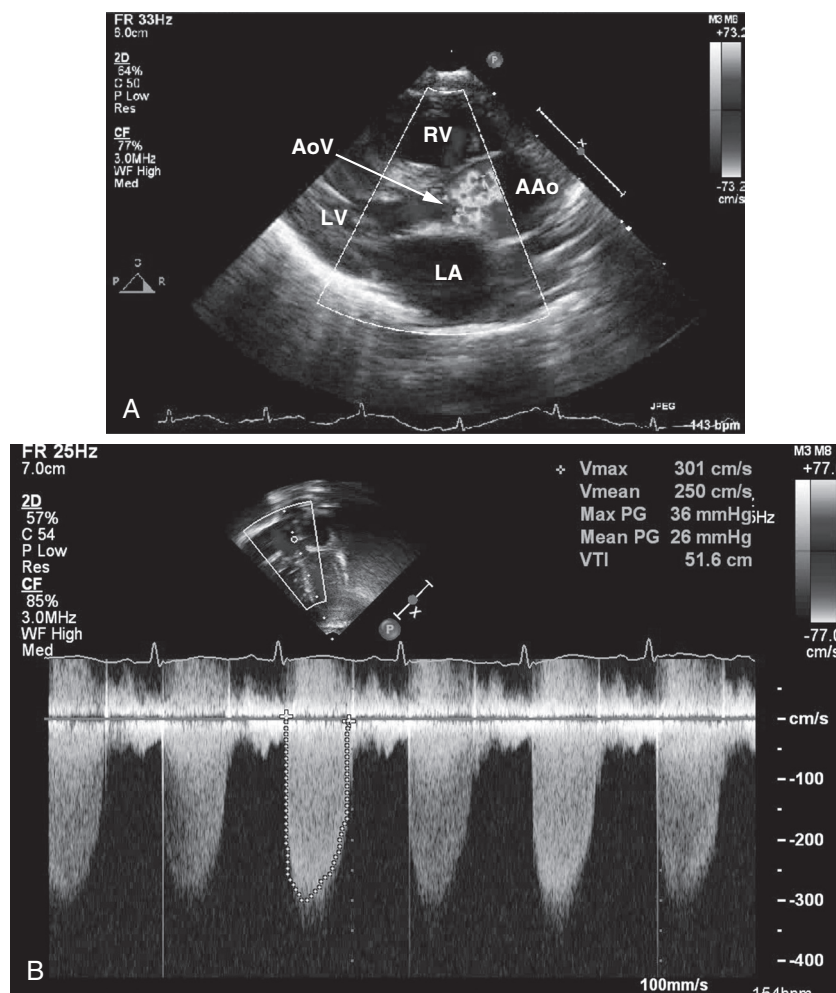
$$\Delta P = 4 v^2$$

υποθέτοντας ελάχιστη εγγύς ταχύτητα, μία διακριτή στένωση και ελάχιστο ιξώδες. Χρησιμοποιώντας έτσι τις τρεις τεχνικές Doppler και την εξίσωση Bernoulli, μπορούν να προσδιοριστούν τα λειτουργικά χαρακτηριστικά μιας βλάβης (Εικ. 14.18). Για παράδειγμα, με τη βοήθεια έγχρωμου Doppler αναδεικνύεται μια διαφυγή από αριστερά προς τα δεξιά μέσω ενός PDA, με μέγιστη ταχύτητα 3,5 m/s στο Doppler συνεχούς κύματος. Η διαφορά πίεσης μεταξύ της αορτής και του στελέχους της πνευμονικής αρτηρίας είναι 3,5 m/s X 3,5 m/s X 4 = 49 mm Hg. Επιπλέον, η συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας μπορεί να υπολογιστεί ως αορτική συστολική πίεση - 49 mm Hg. Ομοίως, εάν ο πίδακας της τριγλώχινας έχει ταχύτητα 2,5 m/s, η διαφορά πίεσης μεταξύ του δεξιού κόλπου και της δεξιάς κοιλίας είναι 25 mm Hg. Υποθέτοντας ότι η φυσιολογική πίεση του δεξιού κόλπου είναι 5 mm Hg, η συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας είναι περίπου 30 mm Hg. Συνεπώς, μπορούν να γίνουν πολυάριθμοι υπολογισμοί για την ποσοτικοποίηση της υπάρχουσας φυσιολογίας. Αυτή η εξίσωση θα υποεκτιμήσει την κλίση πίεσης εάν υπάρχει στένωση μεγάλου μήκους ή εάν υπάρχει πολυκυτταραιμία, λόγω της προαναφερθείσας απλοποίησης της εξίσωσης Bernoulli. Αντίθετα, εάν υπάρχουν διαδοχικές σημαντικές στενώσεις, όπως στενωτική αορτική βαλβίδα και στένωση ισθμού αορτής, πρέπει να ληφθεί υπόψη η εγγύς ταχύτητα, διαφορετικά η κλίση πίεσης θα υπερεκτιμηθεί. Γενικά, ταχύτητα 1 m/s ή μικρότερη μπορεί να αγνοηθεί.

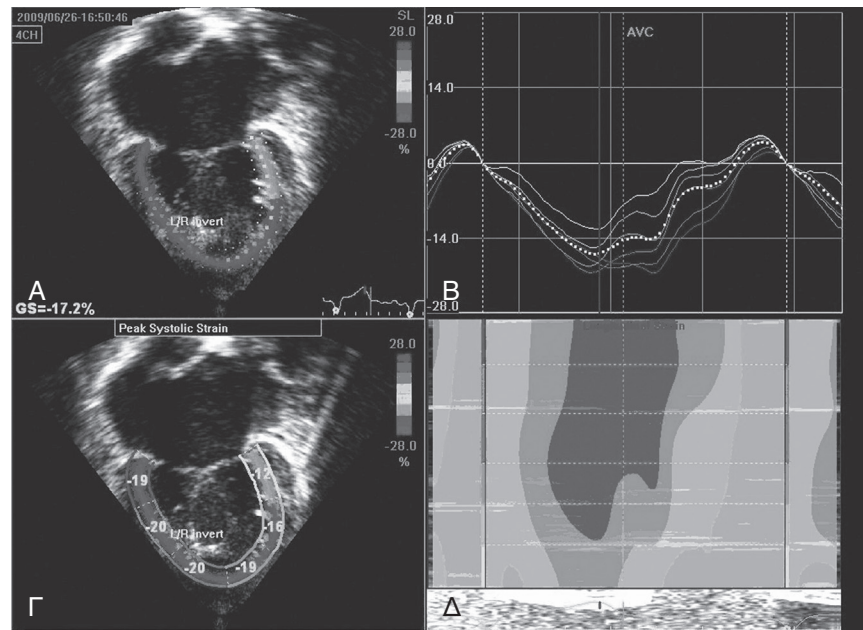


**Εικ. 14.17** Ανάλυση με ιστικό Doppler του ελεύθερου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας στο επίπεδο του δακτυλίου της μπροστινής βαλβίδας. Βλέπε κείμενο για λεπτομέρειες.

**Παραμόρφωση και ρυθμός παραμόρφωσης (ανάλυση παραμόρφωσης).** Η παραμόρφωση (strain) ( $\epsilon$ ) ορίζεται ως η μεταβολή των διαστάσεων ενός αντικειμένου σε σχέση με το αρχικό του μήκος και εκφράζεται ως ποσοστό. Ο ρυθμός παραμόρφωσης είναι ο τοπικός ρυθμός παραμόρφωσης ή η παραμόρφωση ( $\epsilon$ ) ανά μονάδα χρόνου και εκφράζεται σε 1/sec. Οι τιμές αυτές μπορούν να ληφθούν μέσω TDI ή μέσω της τεχνολογίας speckle-tracking από δισδιάστατες εικόνες. Αυτές οι παράμετροι είναι πιθανώς οι λιγότερο εξαρτώμενες από το προφόρτιο τιμές που λαμβάνονται μέσω της ηχοκαρδιογραφίας και επομένως, θεωρητικά, οι καλύτερες τιμές για την ποσοτικοποίηση της συσταλτικότητας και της χάλασης. Αυτή η τεχνική δεν χρησιμοποιεί γεωμετρικές παραδοχές και ως εκ τούτου είναι ιδανική για την ποσοτικοποίηση της λειτουργίας σε ασθενείς με πολύπλοκη ανατομία λόγω συγγενών ανωμαλιών (Εικ. 14.19). Υπάρχουν επί του πα-



**Εικ. 14.18** Αλλοίωση (aliasing) έγχρωμης ροής στο επίπεδο μιας στενωτικής αορτικής βαλβίδας (A) με μέγιστη ταχύτητα 3 m/sec κατά την ηχοκαρδιογραφία συνεχούς κύματος Doppler, οπότε η κλίση πίεσης υπολογίζεται στα 36 mm Hg (B). AAo, ανιούσα αορτή. AoV, αορτική βαλβίδα. LA, αριστερός κόλπος. LV, αριστερή κοιλία. RV, δεξιά κοιλία.



**Εικ. 14.19** Ανάλυση παραμόρφωσης (strain) με βάση την ηχοκαρδιογραφική απεικόνιση σε ασθενή με σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής καρδιάς. Τα τμήματα είναι χρωματικά κωδικοποιημένα ως εξής: κίτρινο = βασικό μεσοκοιλιακό διάφραγμα, γαλάζιο = μέσο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, πράσινο = κορυφαίο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, κόκκινο = βασικό ελεύθερο τοίχωμα δεξιάς κοιλίας, σκούρο μπλε = μέσο ελεύθερο τοίχωμα δεξιάς κοιλίας, μοβ = κορυφαίο ελεύθερο τοίχωμα δεξιάς κοιλίας. (Α) Καμπύλη παραμόρφωσης με τιμή της συνολικής (global) παραμόρφωσης της δεξιάς κοιλίας. (Β) Χρωματικά κωδικοποιημένες τμηματικές καμπύλες παραμόρφωσης με συνολική τιμή παραμόρφωσης της δεξιάς κοιλίας. Διακεκομμένη λευκή γραμμή = καμπύλη παραμόρφωσης. (Γ) Τμηματικές τιμές παραμόρφωσης. (Δ) Καμπύλη M-mode

ρόντος ακόμα λιγότερα (σε σχέση το TDI) δεδομένα σχετικά με τη χρησιμότητα της παραμόρφωσης στην παιδιατρική, ειδικά στο περιβάλλον της MENN, αλλά όπως συμβαίνει και με την TDI, αυτή η τεχνική θα συνεχίσει πιθανότατα να κερδίζει έδαφος με την πάροδο του χρόνου, καθώς θα προσδιορίζονται με μεγαλύτερη ακρίβεια τα φυσιολογικά εύρη τιμών και θα εδραιώνεται η προγνωστική της αξία.<sup>82,88-94</sup> Η λήψη αυτών των τιμών είναι λίγο πιο χρονοβόρα από τις άλλες ποσοτικές μετρήσεις που αναφέρθηκαν προηγουμένως, γεγονός που ενδέχεται να περιορίσει τη χρήση αυτής της τεχνικής στην κλινική πράξη.

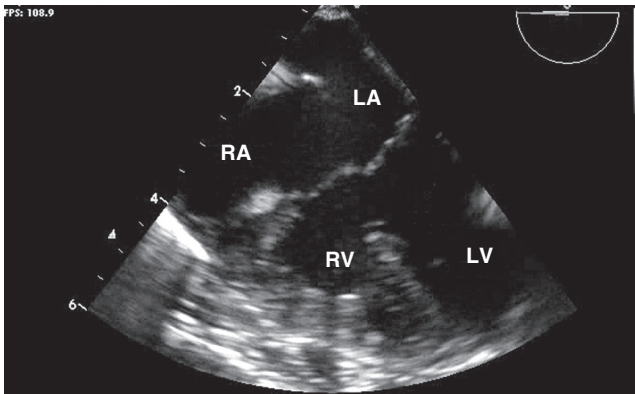
### Διοισοφάγιος ηχοκαρδιογραφία

Η διοισοφάγιος ηχοκαρδιογραφία (transesophageal echocardiography, TEE) είναι απλώς η εφαρμογή όλων των προαναφερθεισών ηχοκαρδιογραφικών τεχνικών μέσω ενός ηχοβολέα που εισάγεται στον οισοφάγο. Σπάνια ενδείκνυται στο περιβάλλον της MENN, διότι οι περισσότερες, αν όχι όλες, οι εικόνες μπορούν να ληφθούν με διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα. Τα νεογνά θα πρέπει πιθανότατα να είναι διασωληνωμένα κατά τη διάρκεια

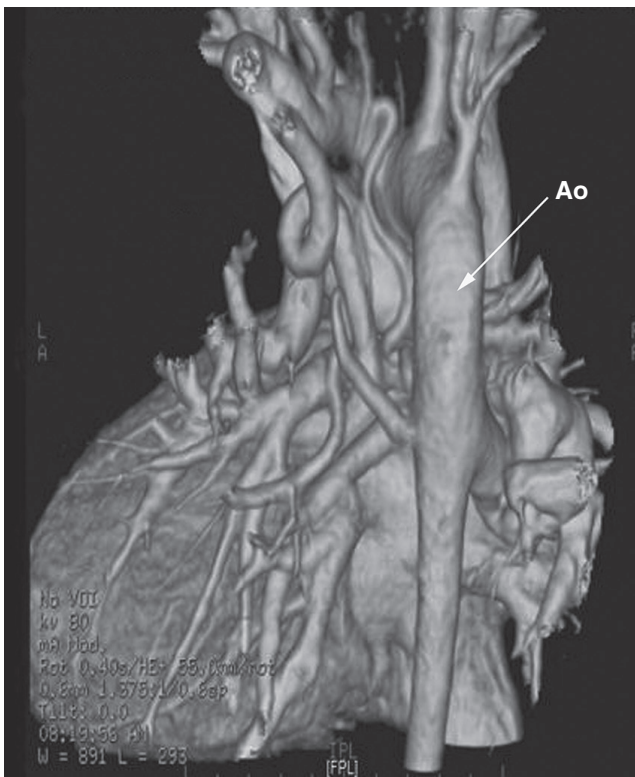
της διαδικασίας αυτής ώστε να διασφαλιστεί ο αεραγωγός. Εάν χρειαστεί, διατίθενται σήμερα ηχοβολείς για νεογνά με βάρος μόλις 2,5 kg. Το TEE εκτελείται συχνότερα σε νεογνά κατά τη διάρκεια καρδιακού καθετηριασμού ή χειρουργικής επέμβασης για να δώσει πληροφορίες σε πραγματικό χρόνο και να βοηθήσει στη διενεργούμενη επέμβαση (Εικ. 14.20)<sup>95,96</sup>.

### Αξονική τομογραφία/απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού

Η αξονική (CAT) και η μαγνητική τομογραφία (MRI) μπορεί να προσφέρουν πρόσθετες πληροφορίες που δεν μπορεί να παράσχει το υπερηχοκαρδιογράφημα. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι σύνθετες εξωκαρδιακές ανωμαλίες που αφορούν τις πνευμονικές αρτηρίες, τις πνευμονικές φλέβες και το αορτικό τόξο μπορεί να μην είναι δυνατό να περιγραφούν καλά μέσω του υπερηχοκαρδιογραφήματος. Καρδιακά ελλείμματα όπως η μικτή ολική ανώμαλη σύνδεση πνευμονικών φλεβών και η τετραλογία Fallot με πολλαπλά αορτοπνευμονικά παράπλευρά αγγεία είναι δύο παραδείγματα όπου η αξονική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία υπερτερούν της

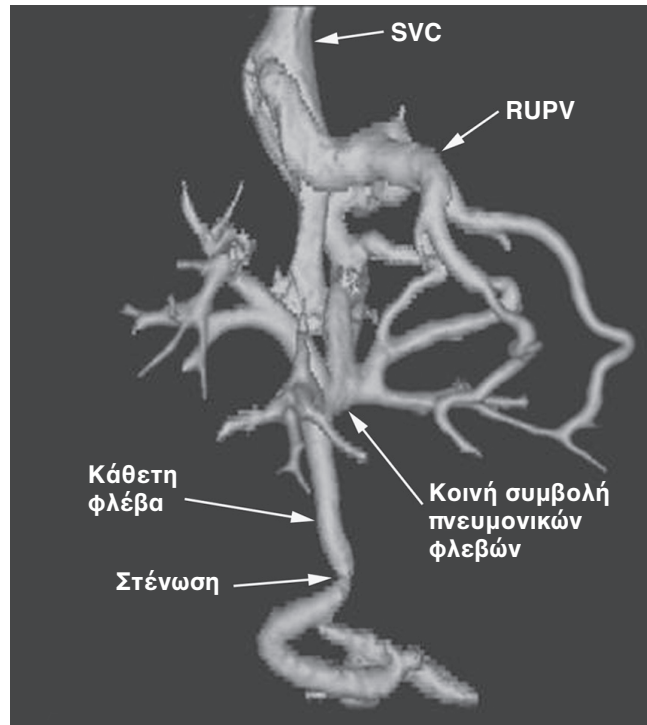


**Εικ. 14.20** Διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα ενός ασθενούς με κολποκοιλιακό διαφραγματικό έλλειμμα. Σημειώστε την κοινή κολποκοιλιακή βαλβίδα και το μεγάλο κεντρικό έλλειμμα. *LA*, αριστερός κόλπος. *LV*, αριστερή κοιλία. *RA*, δεξιός κόλπος. *RV*, δεξιά κοιλία.



**Εικ. 14.21** Τρισδιάστατη ανακατασκευή με υπολογιστική αξονική τομογραφία από έναν ασθενή με τετραλογία Fallot, πνευμονική αιρπσία και πολλαπλά αορτοπνευμονικά παράπλευρα αγγεία. Αυτή η αριστερή οπίσθια λοξή άποψη δείχνει πολλαπλά παράπλευρα αγγεία που εκφύονται από την αορτή και τροφοδοτούν με αίμα τις μικρές πνευμονικές αρτηρίες. *Ao*, αορτή.

ηχοκαρδιογραφίας για τη μελέτη εξωκαρδιακών ανωμαλιών (Εικ. 14.21 και 14.22). Εκτός από τις ανατομικές πληροφορίες, και οι δύο μέθοδοι έχουν τη δυνατότητα να παρέχουν αιμοδυναμικά δεδομένα, με τη μαγνητική



**Εικ. 14.22** Τρισδιάστατη ανακατασκευή με υπολογιστική αξονική τομογραφία (οπίσθια άποψη) για ασθενή με μικτή ολική ανώμαλη πνευμονική φλεβική επιστροφή. Η δεξιά άνω πνευμονική φλέβα (*RUPV*) παροχετεύεται στην άνω κοίλη φλέβα (*SVC*), με τις άλλες φλέβες να παροχετεύουν σε μια κοινή συμβολή, και στη συνέχεια προς τα κάτω μέσω μιας κάθετης φλέβας που καταλήγει στις ηπατικές φλέβες. Σημειώστε τη στένωση στην κάθετη φλέβα.

τομογραφία να υπερτερεί έναντι της αξονικής τομογραφίας από την άποψη αυτή.

Γενικά, η μαγνητική τομογραφία είναι προτιμότερη από τις αξονικές τομογραφίες λόγω της έλλειψης έκθεσης σε ακτινοβολία. Επειδή πολλά από αυτά τα παιδιά με πολύπλοκη καρδιακή ανατομία μπορεί να υποβληθούν σε πολλαπλές απεικονιστικές εξετάσεις και καθετηριασμούς κατά τη διάρκεια της ζωής τους, η προσπάθεια ελαχιστοποίησης της έκθεσης στην ακτινοβολία είναι εύλογη. Οι αξονικές τομογραφίες συνήθως απαιτούν σκιαγραφικό, οπότε έχουν σχετική αντένδειξη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (Πίνακας 14.3). Έχουν επίσης εγερθεί ορισμένες ανησυχίες σχετικά με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας και του σκιαγραφικού (παραμαγνητικής ουσίας) γαδολινίου σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, λόγω του κινδύνου νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης.<sup>97,98</sup> Λόγω αυτής της ανησυχίας, η χρήση γαδολινίου είναι πιθανώς καλύτερο να αποφεύγεται σε αυτούς τους ασθενείς μέχρι να υπάρξουν περισσότερα δεδομένα. Η λήψη εικόνων με αξονική τομογραφία είναι ταχύτερη από ότι με μαγνητική τομογραφία. Συνεπώς, σε έναν ασταθή ασθενή, η αξονική

τομογραφία μπορεί να είναι προτιμότερη από τη μαγνητική τομογραφία. Η απεικόνιση με αξονική τομογραφία δεν επηρεάζεται επίσης τόσο πολύ από τεχνητά υλικά, όπως stents, σπειράματα κ.λπ. όσο η μαγνητική τομογραφία. Καθώς η τεχνολογία εξελίσσεται, όλο και περισσότερες συσκευές γίνονται συμβατές με μαγνητική τομογραφία. Είναι σημαντικό κάθε φορά που ένας ασθενής υποβάλλεται σε μαγνητική τομογραφία να γίνεται έλεγχος συμβατότητας της συσκευής ([www.mrisafety.com](http://www.mrisafety.com)). Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς μπορεί να μην είναι άμεσα διαθέσιμη σε ορισμένα ιδρύματα, οπότε η απόφαση για τη διενέργεια απεικόνισης μπορεί να καθοδηγείται από πρακτικά ζητήματα.

### Καρδιακός καθετηριασμός

Παρόμοια με τις μελέτες CAT και MRI, ο καθετηριασμός προσφέρει εξαιρετική απεικόνιση των εξωκαρδιακών δομών. Παρόλα αυτά, τα περισσότερα ανατομικά και λειτουργικά δεδομένα μπορούν να ληφθούν μέσω των απεικονιστικών μεθόδων που περιγράφηκαν προηγουμένως. Είναι εξαιρετικά σπάνιο να πραγματοποιηθεί μια διαδικασία καθετηριασμού αποκλειστικά για απεικονιστικούς σκοπούς. Καθετηριασμός εκτελείται συνήθως στο νεογνό επειδή απαιτείται μια παρέμβαση, όπως η διάνοιξη σπλής στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα ή μια βαλβιδοπλαστική.<sup>99</sup> Στα μειονεκτήματα του καθετηριασμού περιλαμβάνονται ο επεμβατικός του χαρακτήρας και η έκθεση σε ακτινοβολία και σκιαγραφικό (Πίνακας 14.3).

Συνοπτικά, στη MENN είναι διαθέσιμες πολλαπλές τεχνικές απεικόνισης. Η ηχοκαρδιογραφία θα παραμείνει πιθανότατα η κύρια μέθοδος για τους λόγους που αναφέρθηκαν παραπάνω, αλλά άλλες τεχνικές μπορεί να δώσουν πρόσθετες πληροφορίες, ανάλογα και με την κλινική κατάσταση. Η τεχνολογία απεικόνισης θα βελτιωθεί αναμφίβολα με την πάροδο του χρόνου, αλλά ο στόχος θα παραμένει πάντα ο ίδιος: πλήρης και ακριβής αξιολόγηση της ανατομίας, της φυσιολογίας και της λειτουργικής σημασίας μιας καρδιακής βλάβης.

## ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΩΝ

Το φάσμα των νεογνικών συγγενών και επίκτητων καρδιακών παθήσεων χωρίζεται συμβατικά σε ευρείες κατηγορίες με βάση την κλινική εικόνα, τα ενοποιητικά παθογενετικά χαρακτηριστικά και την αναμενόμενη κλινική πορεία. Πρακτικά, μπορεί να υπάρχει σημαντική διακύμανση στη διάρκεια της νεογνικής μετάβασης, η οποία επηρεάζει την παρατηρούμενη φυσιολογία μιας δεδομένης βλάβης. Ιδανικά, οι βλάβες μπορούν να ταξινομηθούν με βάση τα κύρια χαρακτηριστικά της αρχικής κλινικής εικόνας τους: (1) κυάνωση που προκαλείται από απόφραξη της πνευμονικής αιματικής ροής ή πτωχή ανάμιξη, (2)

υποάρδευση και κυκλοφορική καταπληξία που προκαλείται από απόφραξη της συστηματικής αιματικής ροής ή (3) ήπια ή καθόλου κυάνωση με ταχύπνοια και αυξημένη πνευμονική αιματική ροή. Στην παρούσα ενότητα συζητούνται αυτές οι κλινικές εικόνες, οι πιο συχνές βλάβες που προκαλούν κάθε μία από αυτές, οι διαγνωστικές δοκιμασίες που είναι απαραίτητες για τη διάκριση μεταξύ των βλαβών, η επακόλουθη θεραπεία και η διαφορική διάγνωση της μη καρδιακής νόσου.

### Ήπια ή καθόλου κυάνωση με αναπνευστική δυσχέρεια και αυξημένη πνευμονική ροή αίματος

Τα βρέφη με κύρια αρχική κλινική εικόνα την ταχύπνοια λόγω καρδιακής νόσου μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο μεγάλες υποομάδες: (1) εκείνα με αμιγείς διαφυγές (shunts) από αριστερά προς τα δεξιά, στα οποία η διαφυγή οφείλεται αποκλειστικά στο ότι η πνευμονική φλεβική επιστροφή κατευθύνεται πίσω στην πνευμονική αρτηριακή κυκλοφορία, οπότε οποιοσδήποτε αρτηριακός αποκορεσμός συμβαίνει λόγω της παρουσίας κυψελιδικού υγρού ή ενδοπνευμονικής διαφυγής και (2) εκείνα με αμφίδρομες διαφυγές (βλάβες πλήρους ανάμιξης), στα οποία το συστηματικό φλεβικό αίμα κατευθύνεται επίσης πίσω στη συστηματική αρτηριακή κυκλοφορία, γεγονός που προκαλεί άμεσα κάποιο αρτηριακό αποκορεσμό. Και οι δύο ομάδες μπορεί να έχουν αυξημένη PVP ή πνευμονική ροή αίματος που προκαλεί διάμεσο οίδημα, οπότε και εκδηλώνεται αναπνευστική δυσχέρεια.

Ορισμένες από τις πιο συχνές συγγενείς καρδιοπάθειες, συμπεριλαμβανομένων των απλών βλαβών με διαφυγή από αριστερά προς τα δεξιά (μεσοκοιλιακά και μεσοκοιλιακά ελλείμματα, PDA, έλλειμμα ενδοκαρδιακών προσκεφαλαίων, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες και αορτοπνευμονικό παράθυρο), καθώς και πιο σύνθετες βλάβες πλήρους ανάμιξης, όπως η ανώμαλη πνευμονική φλεβική επιστροφή και ο κοινός αρτηριακός κορμός, προκαλούν αναπνευστική δυσχέρεια στη βρεφική ηλικία. Συχνά τα νεογνά αυτά είναι ασυμπτωματικά αμέσως μετά τη γέννηση. Καθώς η PVR πέφτει, τα βρέφη μπορεί να αρχίσουν να εκδηλώνουν σημεία αυξημένης πνευμονικής αιματικής ροής, όπως ταχύπνοια, ταχυκαρδία, εφίδρωση, ηπατομεγαλία και, τελικά, ανεπαρκή πρόσληψη βάρους. Εξαιρέση σε αυτή την κατάσταση αποτελεί το πρόωρο βρέφος, στο οποίο μπορεί να υπάρχει αιμοδυναμικά σημαντική διαφυγή από αριστερά προς τα δεξιά μέσα σε λίγες ημέρες μετά τον τοκετό, η οποία συμβάλλει στην πρωιμότερη έναρξη των συμπτωμάτων. Όταν ο πνεύμονας, ιδιαίτερα το πνευμονικό αγγειακό δίκτυο, είναι ανεπαρκώς ανεπτυγμένο ή έχει υποστεί βλάβη, όπως συμβαίνει στη συγγενή διαφραγματοκήλη, την ομφαλοκήλη ή τη χρόνια πνευμονοπάθεια, μια μικρή διαφυγή έχει πολύ πιο θορυβώδη κλινική εικόνα λόγω του μειωμένου μεγέθους

ΠΙΝΑΚΑΣ 14.3 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

	Ηχοκαρδιογραφία	Αξονική τομογραφία	Μαγνητική τομογραφία	Καρδιακός καθετηριασμός
Φορητό	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι
Μη επεμβατικό	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι
Ενδοκαρδιακές δομές	++++	+++	++++	++
Αιμοδυναμική εκτίμηση	+++	++	+++	++++
Εξωκαρδιακές δομές	+++	++++	++++	++++
Έκθεση σε σκιαγραφικό	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι
Έκθεση σε ακτινοβολία	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι
Δυνατότητα επεμβατικών πράξεων	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι

CAT, Computerized axial tomography; MRI, magnetic resonance imaging.

του πνευμονικού αγγειακού δικτύου σε αυτά τα βρέφη.

Η διαφορική διάγνωση των βρεφών με αναπνευστική δυσχέρεια περιλαμβάνει τη νόσο του πνευμονικού παρεγχύματος, το σύνδρομο εισρόφησης μηκωνίου, τη διαφραγματοκήλη, την πνευμονία και την PPHN. Το πρόωρο βρέφος με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας σε φάση ανάρρωσης που απαιτεί όμως αυξανόμενη αναπνευστική υποστήριξη μπορεί να έχει είτε μια αυξανόμενη διαφυγή διαμέσου του πόρου είτε την έναρξη μίας διάμεσης πνευμονοπάθειας. Έτσι, μπορεί να απαιτηθούν αρκετές ημέρες προσεκτικής αξιολόγησης προτού να μπορεί να εκτιμηθεί πλήρως η παρουσία καρδιακής νόσου.

### Έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος

Ένα μεμονωμένο έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος (ventricular septal defect, VSD) αντιπροσωπεύει το 30% ως 40% όλων των συγγενών καρδιακών παθήσεων. Η πλειονότητα των μεμονωμένων VSD είναι πολύ μικρά και περιοριστικά. Σε αυτά τα βρέφη, η αντίσταση στη ροή μεταξύ της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας επιτρέπει στα πνευμονικά αγγεία να ωριμάσουν κανονικά σε αγγεία τύπου ενηλίκου. Με ταχεία μείωση της PVR, παρατηρείται αντίστοιχη μείωση της πίεσης της δεξιάς κοιλίας και θα προκύψει κλίση πίεσης αριστερής κοιλίας προς δεξιά κοιλία. Ως εκ τούτου, μπορεί να αναπτυχθεί γρήγορα μια διαφυγή από αριστερά προς τα δεξιά, με αποτέλεσμα ένα δυνατό (έντασης 3-4/6) συστολικό φύσημα, το οποίο είναι συχνά παρόν στη νεογνική περίοδο. Παρά τη χαμηλή PVR, η αντίσταση στη ροή μέσω του VSD εμποδίζει τη διαφυγή μεγάλου όγκου από αριστερά προς τα δεξιά, γεγονός που αποτρέπει την ανάπτυξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Τα βρέφη με αυτό το έλλειμμα σπάνια παρουσιάζουν πνευμονική κυ-

κλοφοριακή συμφόρηση. Ως αποτέλεσμα, τα περισσότερα από αυτά τα ελλείμματα ακολουθούν τη φυσική τους ιστορία και κλείνουν αυτόματα, ενώ τα υπόλοιπα σπάνια απαιτούν χειρουργική επέμβαση, επειδή το έλλειμμα και η προκύπτουσα πρόσθετη πνευμονική ροή αίματος δεν συμβάλλουν στην ανάπτυξη πρόσθετων ανωμαλιών.

Σε ένα μεγάλο, μη περιοριστικό VSD (Εικ. 14.4), η πίεση στη δεξιά κοιλία και την πνευμονική αρτηρία βρίσκεται σε συστηματικά επίπεδα. Εάν τα πνευμονικά αγγεία με τα παχιά τοιχώματα ωριμάζαν κανονικά, η αγγειακή αντίσταση θα μειωνόταν ταχέως και θα υπήρχε μεγάλη διαφυγή από αριστερά προς τα δεξιά με επακόλουθη ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας και πνευμονικό οίδημα. Μια τέτοια σειρά γεγονότων είναι ασυνήθιστη. Στην πραγματικότητα, όταν υπάρχει ένα μεγάλο VSD, συνήθως δεν ακούγεται καρδιακό φύσημα, ακόμη και στη νεογνική περίοδο. Η διαφυγή από αριστερά προς τα δεξιά δεν αναπτύσσεται ταχέως, επειδή τα πνευμονικά αγγεία αντίστασης παραμένουν έντονα μωδή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από ό,τι τα φυσιολογικά, και η μείωση της PVR καθυστερεί. Η διακύμανση της PVR από το ένα παιδί στο άλλο είναι σημαντική. Σε ορισμένα βρέφη, η αντίσταση μειώνεται σημαντικά, ενώ σε άλλα, σχεδόν καθόλου. Όταν υπάρχει μεγάλο έλλειμμα, η διαφυγή είναι συνήθως μέγιστη σε ηλικία 2 έως 3 εβδομάδων, έτσι ώστε η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, όταν εμφανίζεται, να είναι συνήθως παρούσα σε ηλικία 4 εβδομάδων.

### Ανοιχτός (βατός) αρτηριακός πόρος

Η παραμονή βατότητας του αρτηριακού πόρου πέραν των πρώτων ημερών της ζωής αντιπροσωπεύει το 10% έως 15% όλων των συγγενών καρδιακών ανωμαλιών. Τα

πρόωρα βρέφη αποτελούν την πλειονότητα των ασθενών με επίμονη βατότητα του αρτηριακού πόρου. Η συχνότητα του προβλήματος αυξάνεται με τη μείωση της ηλικίας κύησης και του βάρους, με έως και 70% των βρεφών που γεννιούνται σε ηλικία μικρότερη των 28 εβδομάδων να εμφανίζουν βατότητα του αρτηριακού πόρου. Η βατότητα του αρτηριακού πόρου μπορεί να οφείλεται σε δυσμενή συμβάντα, όπως η νεογνική υποξία ή οξέωση. Οι ακριβείς μηχανισμοί για την επίμονη βατότητα στα πρόωρα βρέφη δεν είναι γνωστοί με ακρίβεια. Σε πρόωρα πειραματόζωα, ο αρτηριακός πόρος ανταποκρίνεται λιγότερο στις συσπαστικές επιδράσεις του οξυγόνου, οι χαλαρωτικές επιδράσεις της PGE2 και της προστακυκλίνης είναι μεγαλύτερες και ο μεταβολισμός της PGE2 δεν είναι αποτελεσματικός. Ως αποτέλεσμα, ακόμη και οι μικρές συγκεντρώσεις PGE2 που κυκλοφορούν στο αίμα του ανώριμου βρέφους μπορούν να προκαλέσουν την παραμονή μερικής χάλασης του αρτηριακού πόρου. Οι αρχές που συζητήθηκαν για την VSD ισχύουν και για τον βατό αρτηριακό πόρο (patent ductus arteriosus, PDA). Ωστόσο, επειδή ο αρτηριακός πόρος έχει κάποιο μήκος, η αντίσταση στη ροή είναι μεγαλύτερη. Ένας μη περιοριστικός PDA είναι λιγότερο συχνός, οπότε και η πνευμονική υπέρταση που φτάνει σε συστηματικά επίπεδα πίεσης είναι επίσης λιγότερο συχνή.

Σε ένα τελειόμηνο βρέφος με PDA, η έκβαση εξαρτάται από το μέγεθος του ανοικτού πόρου. Με τη σταδιακή μείωση της μεταγεννητικής PVR, αναπτύσσεται διαφυγή από αριστερά προς τα δεξιά, από την αορτή προς την πνευμονική αρτηρία, η οποία προκαλεί υπερβολική πνευμονική ροή αίματος, αυξημένη πνευμονική φλεβική επιστροφή και διάταση του αριστερού κόλπου και της αριστερής κοιλίας. Ένα μικρός PDA παράγει μόνο το τυπικό συνεχές φύσημα τύπου «ατμομηχανής» και «γεμάτο» σφυγμό. Ένας μέτριος έως μεγάλος PDA μπορεί να προκαλέσει σημεία συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας καθώς και τυπικό συνεχές φύσημα και ευρεία πίεση παλμού (αλλόμενος σφυγμός), συχνά κατά τον δεύτερο μήνα της ζωής. Στο υγιές τελειόμηνο βρέφος, σπάνια παρατηρείται καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη νεογνική περίοδο.

#### **Ανοιχτός αρτηριακός πόρος σε πρόωρα βρέφη.**

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα πρόωρα βρέφη, και ιδιαίτερα τα βρέφη με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης, έχουν σημαντικά αυξημένη επίπτωση επίμονου PDA σε σύγκριση με τα συνομήλικα τελειόμηνα βρέφη. Ο PDA του πρόωρου βρέφους χρήζει ιδιαίτερης συζήτησης, διότι μπορεί να περιπλέξει σοβαρά τη διαχείριση του RDS και συνδέεται από μόνος του με κίνδυνο θανάτου.<sup>100</sup> Παρόλο που η αριστερή κοιλία είναι ικανή να διατηρήσει σχεδόν φυσιολογική συστηματική ροή αίματος ακόμη και με μεγάλη διαφυγή από αριστερά προς τα δεξιά στο πρόωρο βρέφος, ο αυξημένος ενδαγγειακός όγκος αίματος και η σχετική αύξηση του διάμεσου υγρού επιδεινώνουν την ήδη υπάρχουσα αναπνευστική δυσχέρεια. Εάν η ζήτηση

οξυγόνου από την αριστερή κοιλία υπερβεί την προσφορά, η αριστερή κοιλία μπορεί να αρχίσει να ανεπαρκεί, γεγονός που αυξάνει την PVP και αυξάνει περαιτέρω την παραγωγή διάμεσου υγρού. Επιπλέον, η PAP μπορεί να είναι αυξημένη λόγω του ίδιου του μη περιοριστικού PDA ή λόγω της πνευμονικής φλεβικής υπέρτασης, η οποία μπορεί να μειώσει περαιτέρω την ενδοτικότητα των πνευμόνων και να επιδεινώσει την πνευμονική δυσλειτουργία. Έτσι, ένας PDA παρουσία RDS μπορεί να επηρεάσει σοβαρά την πνευμονική λειτουργία με διάφορους μηχανισμούς.

Η διάγνωση του PDA μπορεί να είναι δύσκολη, καθώς η ταχυκαρδία και ένα διαλείπον συστολικό φύσημα μπορεί να είναι τα μόνα ακροαστικά ευρήματα. Συχνά υπάρχει ευρεία πίεση παλμού, καθώς και έντονη προκάρδια ώση. Η θεραπεία με αναπνευστήρα και η συνεχής θετική πίεση των αεραγωγών μπορεί να καλύψουν όχι μόνο τα κλινικά ευρήματα αλλά και τα ακτινογραφικά ευρήματα ενός PDA. Όταν η ακτινογραφία θώρακος δείχνει μεγάλη καρδιά και πνευμονική φλεβική συμφόρηση παρουσία σημείων PDA και ενός μεγάλου ήπατος, δεν υπάρχει δυσκολία στη διάγνωση. Ωστόσο, για πολλούς λόγους, η καρδιά μπορεί να μην είναι πολύ μεγάλη και το σοβαρό RDS μπορεί να επισκιάσει τα ακτινογραφικά ευρήματα της καρδιομεγαλίας και του πνευμονικού οιδήματος. Στο πρόωρο βρέφος με πνευμονική νόσο, η διαταραγμένη ανταλλαγή οξυγόνου στον πνεύμονα μπορεί να διατηρήσει αυξημένη την PVR, συγκαλύπτοντας την παρουσία PDA. Η βελτίωση της πνευμονικής νόσου επιτρέπει την πτώση της πνευμονικής αντίστασης και την εμφάνιση σημείων διαφυγής από αριστερά προς τα δεξιά. Συνεπώς, πρέπει να τίθεται η υποψία PDA σε όλα τα βρέφη με σοβαρό RDS όταν η νόσος είναι παρατεταμένη, τα αέρια αίματος επιδεινώνονται ξαφνικά και απαιτούν τροποποίηση του αερισμού ή τα απνοϊκά επεισόδια εντείνονται. Το ισοζύγιο υγρών πρέπει να παρακολουθείται στενά, διότι η υπερβολική χορήγηση υγρών μπορεί να επιδεινώσει τη φυσιολογία ενός PDA και να προκαλέσει συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Πρέπει κανείς να ακροάζεται τα βρέφη για φύσημα αρκετές φορές κάθε μέρα κατά τη διάρκεια της νόσου και να τα αποσυνδέει για λίγο από τον αναπνευστήρα ώστε να είναι δυνατή η σωστή ακρόαση. Η ηχοκαρδιογραφία και η απεικόνιση Doppler είναι διαγνωστικές. Η χαρτογράφηση με Doppler έγχρωμης ροής μπορεί να ανιχνεύσει ακόμη και ένα μικρό, αιμοδυναμικά ασήμαντο PDA. Στο παρελθόν, ένας μεγάλος λόγος αριστερού κόλπου προς την αορτή, η προβολή του κοιλιακού διαφράγματος από αριστερά προς τα δεξιά που υποδηλώνει αυξημένη πίεση του αριστερού κόλπου, μια διατεταμένη αριστερή κοιλία και η ανάγκη για σοβαρό περιορισμό υγρών και διούρηση, σε συνδυασμό με την αποτυχία της επιθετικής αναπνευστικής διαχείρισης, θεωρούνταν επαρκείς ενδείξεις ότι ο πόρος ήταν αιμοδυναμικά σημαντικός. Μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι οι συμβατικοί ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες δεν προβλέπουν την έκβαση ή τη νευροανάπτυξη στα 2

έτη ζωής.<sup>101-103</sup> Ως αποτέλεσμα, αρκετές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει βιοδείκτες, συμπεριλαμβανομένης της τροπονίνης T, του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (brain natriuretic peptide, BNP) και του N-τελικού προ-BNP (NT-proBNP), για να διακρίνουν έναν αιμοδυναμικά σημαντικό PDA.<sup>104-107</sup> Το ερώτημα παραμένει αν τα βρέφη που υποβάλλονται σε θεραπεία για αιμοδυναμικά σημαντικό PDA, όπως προσδιορίζεται με βάση αυτούς τους δείκτες, έχουν βελτιωμένη έκβαση σε σύγκριση με τα συνομήλικα των οποίων ο PDA προσδιορίζεται ως σημαντικός με συμβατικές μεθόδους.<sup>108,109</sup>

Μέρος της πρόκλησης στην αναγνώριση των βρεφών με σημαντικό PDA είναι και ότι η διαχείριση αυτών των βρεφών παραμένει αμφιλεγόμενη. Δεν έχει καταστεί δυνατό να υιοθετηθεί ένα κοινό για όλους τους ασθενείς σχέδιο διαχείρισης του PDA. Αντίθετα, έχουν αναπτυχθεί συστήματα βαθμολόγησης που αποσκοπούν στον εντοπισμό των περιπτώσεων όπου υπάρχει ένδειξη για σύγκλιση του αρτηριακού πόρου.<sup>108,110</sup> Η σύγκλιση του αρτηριακού πόρου στα πρόωρα βρέφη μπορεί να επιτευχθεί με φαρμακολογικούς χειρισμούς, με τη χρήση αναστολέων της σύνθεσης προσταγλανδινών ή με χειρουργική απολίνωση. Η μόνιμη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου απαιτεί αφενός αποτελεσματική μυϊκή σύσπαση για την παρεμπόδιση της ροής του αίματος στον αυλό και αφετέρου ανατομική αναδιαμόρφωση για την αποτροπή της μετέπειτα επαναδιάνοιξης. Τα τελευταία χρόνια, πολλοί ερευνητές αναζητούν τρόπους για να καθορίσουν την κατάλληλη στρατηγική θεραπείας για τα πρόωρα βρέφη με PDA. Για να διαπιστωθεί ποιοι ασθενείς χρειάζονται θεραπεία, οι ερευνητές πρέπει να αποδείξουν ότι η υπό μελέτη ομάδα ασθενών παρουσιάζει σαφή κίνδυνο νοσηρότητας ή θανάτου που σχετίζεται με τον PDA. Αρκετές μελέτες έχουν συσχετίσει έναν βατό αρτηριακό πόρο σε πρόωρα βρέφη με αυξημένο κίνδυνο χρόνιας πνευμονοπάθειας, νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, μειωμένου περιφερειακού εγκεφαλικού κορεσμού οξυγόνου<sup>111,112</sup> πτωχής συνολικά νευροαναπτυξιακής έκβασης και θανάτου.<sup>100,111,113,114</sup> Τόσο η ινδομεθακίνη όσο και η ιβουπροφαίνη έχουν μελετηθεί εκτενώς και έχει διαπιστωθεί ότι είναι εξίσου αποτελεσματικές στη σύγκλιση ενός PDA.<sup>101,106,115</sup> Ωστόσο, η απόφαση για τη σύγκλιση ή όχι του πόρου περιπλέκεται από το γεγονός ότι διάφορες άλλες μελέτες συνέδεσαν τη θεραπεία με ινδομεθακίνη με νεκρωτική εντεροκολίτιδα, δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων και νεφρική ανεπάρκεια, αλλά και την ιβουπροφαίνη με πνευμονική υπέρταση και αιμορραγία.<sup>111</sup> Αν και αυτοί οι κίνδυνοι μπορεί να είναι αποδεκτοί από τους ιατρούς που αντιμετωπίζουν τις σημαντικές νοσηρότητες που σχετίζονται με την ενδοκοιλιακή αιμορραγία ή τη νεκρωτική εντεροκολίτιδα, μια ανασκόπηση του οργανισμού Cochrane έδειξε ότι η χορήγηση ινδομεθακίνης πριν τις 24 ώρες ζωής, ανεξάρτητα από τη βατότητα ή μη του PDA, σχετίζεται με μείωση του κινδύνου σοβαρής ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, αλλά

δεν έχει καμία επίδραση στη θνησιμότητα ή τη σοβαρή αναπτυξιακή αναπηρία στους 18 έως 36 μήνες.<sup>116</sup> Ως αποτέλεσμα, αρκετές πρόσφατες μελέτες έχουν αμφισβητήσει την ιδέα ότι τα πρόωρα νεογνά πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική θεραπεία. Σε μια κοόρτη βρεφών που γεννήθηκαν πριν από τις 28 εβδομάδες, διαπιστώθηκε ότι με συντηρητική διαχείριση παρατηρήθηκε αυτόματη σύγκλιση του πόρου στο 73% των περιπτώσεων. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η συντηρητική διαχείριση είναι εφικτή.<sup>117</sup> Λόγω όμως των κινδύνων και των αποτυχιών που σχετίζονται με τη φαρμακευτική διαχείριση, σε ορισμένα κέντρα επιχειρείται η διαδερμική σύγκλιση του πόρου μέσω καρδιακού καθετηριασμού σε περιπτώσεις όπου η συντηρητική διαχείριση αποτυγχάνει.<sup>118</sup> Από το 2011 έως το 2015, 747 βρέφη με βάρος μικρότερο των 6 kg υποβλήθηκαν σε επέμβαση διακαθετηριακής σύγκλισης του PDA, με ποσοστό επιτυχίας 94%. Βάρος μικρότερο των 2 kg συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο εμβολισμού της συσκευής και αρτηριακής βλάβης.<sup>119</sup> Παρά τις ιατρικές, διαδερμικές και χειρουργικές επιλογές, στην κλινική πράξη παρατηρούνται σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων κέντρων όσον αφορά τον προσυμπτωματικό έλεγχο και τη θεραπεία των πρόωρων βρεφών με PDA.

#### ΣΧΟΛΙΟ ΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ:

Οι Bixler et al εξέτασαν τις μεταβολές στη διάγνωση και τη θεραπεία του ανοικτού αρτηριακού πόρου (PDA) με βάση τα στοιχεία από 829.091 βρέφη ηλικίας κύησης 23 ως 30 εβδομάδων που καταχωρήθηκαν στην *Pediatrics Clinical Data Warehouse*. Η διάγνωση του PDA μειώθηκε από 51% σε 38% ( $P < 0,001$ ), η χρήση ινδομεθακίνης ή ιβουπροφαίνης μειώθηκε από 32% σε 18% και η απολίνωση του PDA μειώθηκε από 8,4% σε 2,9% ( $P < 0,001$  και για τα δύο).

Αρκετά βραχυπρόθεσμα οφέλη (μειωμένη ενδοκοιλιακή αιμορραγία [IVH], πνευμονική αιμορραγία και απολίνωση) μπορεί να προκύψουν από την προφυλακτική χορήγηση ινδομεθακίνης ή την προφυλακτική θεραπεία του PDA, αλλά υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία που να δείχνουν ότι η καθυστέρηση της θεραπείας τις πρώτες ημέρες μετά τη γέννηση έχει επιβλαβή αποτελέσματα σε ό,τι αφορά τις μεταγενέστερες νοσηρότητες. Αντίθετα, υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι η καθυστέρηση της θεραπείας μιας μέτριας/μεγάλης PDA πέραν της πρώτης εβδομάδας μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (BPD) και σε αυξημένο κίνδυνο θανάτου. (Bixler GM, Powers G, Clark RH, et al. Changes in the diagnosis and management of patent ductus arteriosus from 2006 to 2015 in United States neonatal intensive care units. *J Pediatr*.2017;108:105.)

#### Αορτοπνευμονικό παράθυρο

Το αορτοπνευμονικό παράθυρο είναι μια σχετικά ασυνήθιστη επικοινωνία μεταξύ της ανιούσας αορτής και του

στελέχους της πνευμονικής αρτηρίας, η οποία διαφέρει από τον κοινό αρτηριακό κορμό λόγω της παρουσίας δύο μνηοειδών βαλβίδων. Το έλλειμμα, αν και μεταβλητό σε μέγεθος, είναι πολύ εγγύς και, σε αντίθεση με τον PDA, δεν έχει μήκος. Έτσι, η ροή καθορίζεται απλώς από τη διαφορά μεταξύ των συστηματικών και των πνευμονικών αντιστάσεων. Ως αποτέλεσμα, μπορεί να αναπτυχθεί μια μεγάλη διαφυγή από αριστερά προς τα δεξιά χωρίς στη ζωή. Τα κλασικά ευρήματα της καρδιακής εξέτασης περιλαμβάνουν συστολικό φύσημα με μεσοδιαστολικό «κύλισμα» (rumble) που οφείλεται σε αυξημένη ροή αίματος διαμέσου της μιτροειδούς βαλβίδας. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) τυπικά καταδεικνύει αριστερή ή αμφικολιακή υπερτροφία. Τα κλασικά ακτινογραφικά ευρήματα θώρακα περιλαμβάνουν καρδιομεγαλία με προπέτεια της πνευμονικής αρτηρίας και των πνευμονικών αγγείων. Λόγω του μεγέθους της διαφυγής που μπορεί να εμφανιστεί, οι ασθενείς αυτοί συχνά παραπέμπονται για χειρουργική αποκατάσταση άμεσα μετά τη διάγνωση, προκειμένου να αποφευχθεί η ανάπτυξη πνευμονικής αγγειακής νόσου.

### Συνδυασμένα ελλείμματα που προκαλούν διαφυγή

Αν και ένα μεμονωμένο VSD, PDA ή έλλειμμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (ASD) σπάνια προκαλούν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας στο τελειόμηνο νεογνό, οι συνδυασμοί αυτών είναι πιο πιθανό να έχουν τέτοια επίδραση. Για παράδειγμα, σε ένα τελειόμηνο νεογνό με τα κλινικά χαρακτηριστικά του VSD, εάν η καρδιακή ανεπάρκεια και η αναπνευστική δυσχέρεια εμφανιστούν την πρώτη ή δεύτερη εβδομάδα της ζωής, μπορεί να υπάρχει μια πρόσθετη διαφυγή ή μια άλλη καρδιακή ή αγγειακή ανωμαλία. Σε βρέφη πέραν της πρώτης ημέρας ζωής, είναι σημαντικό να θυμάται κανείς ότι η σύγκλειση του αρτηριακού πόρου μπορεί να αποκαλύψει μια άλλη βλάβη, όπως η στένωση ισθμού αορτής ή μια ασυνέχεια του αορτικού τόξου, που προκαλεί την απότομη εμφάνιση συμπτωμάτων σε ένα βρέφος σε σταθερή μέχρι τότε κατάσταση.

### Πλήρες έλλειμμα κολποκοιλιακού διαφράγματος (έλλειμμα ενδοκαρδιακών προσκεφαλαίων)

Τα ελλείμματα ενδοκαρδιακών προσκεφαλαίων αποτελούνται από ελλείμματα του μεσοκοιλιακού και μεσοκοιλιακού διαφράγματος, σε συνδυασμό με μια μονήρη κολποκοιλιακή βαλβίδα. Τα ελλείμματα των ενδοκαρδιακών προσκεφαλαίων σχετίζονται συνήθως με τρισωμία 21 και συνοδεύονται από ΗΚΓ με αριστερή απόκλιση του άξονα. Μεμονωμένα, αυτές οι βλάβες σπάνια σχετίζονται με καρδιακή ανεπάρκεια στο νεογνό, καθώς η διαφυγή εξαρτάται από την πτώση της PVR. Οι ασθενείς με ση-

μεία πρώιμης καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να έχουν μια πιο σύνθετη βλάβη με συνοδό αριστερόπλευρη καρδιακή απόφραξη, βαλβιδική ανεπάρκεια, ή λιγότερο συχνά, διαφυγή από την αριστερή κοιλία προς τον δεξιό κόλπο που προκαλεί υποχρεωτική διαφυγή (η οποία δεν εξαρτάται από την PVR).

### Κοινός αρτηριακός κορμός (truncus arteriosus)

Ο κοινός αρτηριακός κορμός χαρακτηρίζεται από μία μονήρη αρτηρία που εκφύεται από την καρδιά και χορηγεί την αορτή, τις πνευμονικές αρτηρίες και τις στεφανιαίες αρτηρίες. Αντιστοιχεί στο 1% των περιπτώσεων συγγενούς καρδιοπάθειας και μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρος πριν την ηλικία των 2,5 μηνών, εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία.<sup>120,121</sup> Η παθοφυσιολογία ποικίλλει, αλλά γενικά, καθώς η PVR μειώνεται τις πρώτες ημέρες της ζωής, ακολουθεί καταρρακτώδης πνευμονική ροή αίματος και ο ασθενής αναπτύσσει γρήγορα σημαντική πνευμονική υπερκυκλοφορία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, όπως ταχύπνοια, αδυναμία πρόσληψης βάρους, δυσκολίες σίτισης και εφίδρωση. Λόγω της υπερβολικής πνευμονικής ροής του αίματος, τα βρέφη με κοινό αρτηριακό κορμό μπορεί να είναι ελάχιστα κυανωτικά και συχνά αναπτύσσουν επίπεδα κορεσμού οξυγόνου άνω του 90%. Εάν υπάρχει εγγύς στένωση των πνευμονικών αρτηριών, η περιγραφόμενη κλινική εικόνα μπορεί να καθυστερήσει να εμφανιστεί. Στη νεογνική περίοδο, τα κλασικά ευρήματα της φυσικής εξέτασης περιλαμβάνουν υπερδυναμικό προκάρδιο, αριστερή προκάρδια διόγκωση, έντονο μονήρη S2 με πρώιμο συστολικό κλικ εξώθησης και συστολικό φύσημα εξώθησης κατά μήκος του αριστερού στερνικού χείλους. Εάν η βαλβίδα του κοινού κορμού ανεπαρκεί, μπορεί να παρατηρηθεί ένα πρώιμο διαστολικό decrescendo φύσημα αριστερά παραστερνικά, συνοδευόμενο από σημεία καρδιακής ανεπάρκειας αμέσως μετά τη γέννηση. Καθώς αυξάνεται η πνευμονική ροή του αίματος, ο ασθενής αναπτύσσει ευρεία πίεση παλμού και αλλόμενα σφυγμό λόγω της συνεχούς διαστολικής ροής στις πνευμονικές αρτηρίες και διαστολικό φύσημα με χαρακτηριστές «κύλισματος» στην κορυφή λόγω της αυξημένης ροής διαμέσου της μιτροειδούς βαλβίδας. Το ΗΚΓ συχνά καταδεικνύει δεξιά, αριστερή ή αμφικολιακή υπερτροφία και θα πρέπει να χρησιμοποιείται για να αποκλειστεί το ασυνήθιστο σενάριο της ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Η ιατρική αντιμετώπιση μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολη εάν δεν υπάρχει απόφραξη της πνευμονικής ροής του αίματος και επικεντρώνεται στην ανακούφιση των συμπτωμάτων με διούρηση, ινóτροπη υποστήριξη για την αύξηση της καρδιακής παροχής και αναπνευστική υποστήριξη έως ότου ο ασθενής μπορέσει να υποβληθεί σε οριστική χειρουργική αποκατάσταση. Η θνησιμότητα κατά το πρώτο έτος της ζωής μπορεί να υπερβαίνει το 80% χωρίς αποκατάσταση.<sup>121</sup> Συνεπώς, η έγκαιρη αναγνώριση των νεογνών με κοινό αρτηριακό

κορμό μπορεί να είναι κρίσιμη για τη μακροπρόθεσμη επιβίωσή τους.

### Ολική ανώμαλη πνευμονική φλεβική επιστροφή

Στην ολική ανώμαλη πνευμονική φλεβική επιστροφή (total anomalous pulmonary venous return TAPVR), γνωστή επίσης ως ολική ανώμαλη σύνδεση των πνευμονικών φλεβών, τόσο η συστηματική όσο και η πνευμονική φλεβική ροή επιστρέφουν στον δεξιό κόλπο, όπου αναμιγνύονται. Υπάρχει μια υποχρεωτική διαφυγή δεξιά προς αριστερά διαμέσου του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, η οποία αποτελεί το μόνο προφόρτιο της αριστερής πλευράς και παρέχει τη συστηματική καρδιακή παροχή. Οι κορεσμοί οξυγόνου σε όλους τους καρδιακούς θαλάμους είναι πανομοιότυποι και καθορίζονται από τη σχετική ποσότητα της πνευμονικής αιματικής ροής. Οι τύποι TAPVR ταξινομούνται ανάλογα με τον τρόπο με τον οποίο το αίμα από τη συμβολή επιστρέφει στην καρδιά: υπερκαρδιακός (~50% των περιπτώσεων), καρδιακός (~25%), υποδιαφραγματικός (~15%) και μικτός (~10%). Η θέση του ελλείμματος και ο βαθμός απόφραξης καθορίζουν την κλινική εικόνα ενός βρέφους με TAPVR.

Η πλειονότητα των βρεφών με ανεμπόδιστη φλεβική επιστροφή παρουσιάζει δραματική αύξηση της πνευμονικής αιματικής ροής καθώς οι αγγειακές αντιστάσεις μειώνονται κατά τη διάρκεια των εβδομάδων μετά τη γέννηση. Ως αποτέλεσμα, δεν είναι ασυνήθιστο η πνευμονική ροή αίματος να είναι τρεις ή περισσότερες φορές μεγαλύτερη από εκείνη της διατηρούμενης συστηματικής κυκλοφορίας. Ως αποτέλεσμα, τα ποσοστά κορεσμού του οξυγόνου είναι συνήθως 85-95% και δεν υπάρχει κλινικά εμφανής κυάνωση. Αντιθέτως, τα βρέφη αυτά εκδηλώνουν ταχύπνοια, κακή σίτιση, επανειλημμένες «αναπνευστικές λοιμώξεις», αδυναμία πρόσληψης βάρους και κλινικά σημεία καρδιακής ανεπάρκειας. Κατά τη φυσική εξέταση, παρατηρείται έντονη δεξιά καρδιακή ώση, ευρύς διχασμός του S2 με τονισμένη την πνευμονική συνιστώσα και καλπαστικός ρυθμός με S3. Μπορεί να υπάρχει συστολικό φύσημα κατά μήκος του αριστερού άνω στερνικού χείλους, που αντανακλά την αυξημένη πνευμονική ροή αίματος διαμέσου της πνευμονικής βαλβίδας και τη σχετική πνευμονική στένωση. Το ΗΚΓ δείχνει χαρακτηριστικά ένα ψηλό, οξυκόρυφο κύμα P στην απαγωγή Π, δεξιά απόκλιση του άξονα και υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας. Η ακτινογραφία θώρακος δείχνει σημεία αυξημένης πνευμονικής ροής αίματος με διευρυμένο δεξιό κόλπο και δεξιά κοιλία, προπέτεια της πνευμονικής αρτηρίας και, στην περίπτωση υπερκαρδιακών φλεβών που εκβάλλουν στην αριστερή ανώνυμη φλέβα, το «σημείο του χιονάνθρωπου» που δημιουργείται από τη μεγάλη υπερκαρδιακή σκιά.

Η TAPVR με απόφραξη, η οποία είναι πιο συχνή στον υποδιαφραγματικό τύπο, εκδηλώνεται κλινικά μετά τις

πρώτες 6 ώρες ζωής με προοδευτικά αυξανόμενο έργο αναπνοής, αδυναμία σίτισης και καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια. Η διαφορική διάγνωση της αρχικής κλινικής εικόνας συχνά περιλαμβάνει PPHN, RDS, πνευμονία, πνευμονική λεμφαγγειεκτασία, εισρόφηση μηκωνίου και σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής καρδιάς. Τα καρδιαγγειακά ευρήματα είναι ελάχιστα. Η δεξιά καρδιακή ώση δεν είναι έντονη και ο S2 είναι φυσιολογικά διχασμένος. Μπορεί να υπάρχει ένα ήπιο φύσημα στην εστία ακρόασης της πνευμονικής, αλλά η υπόλοιπη καρδιολογική εξέταση είναι φυσιολογική. Ηπατομεγαλία υπάρχει σχεδόν πάντα. Το ΗΚΓ καταδεικνύει υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας με qR στην απαγωγή V<sub>3</sub>R, αλλά μπορεί να μην υπάρχουν ψηλά, οξύαιχμα κύματα P. Η ακτινογραφία θώρακος καταδεικνύει πνευμονική φλεβική απόφραξη με διάχυτες δικτυωτές σκιάσεις που εκτείνονται από την πύλη και ασαφοποιούν τα καρδιακά όρια. Η καρδιακή σκιά έχει φυσιολογικό μέγεθος. Τα βρέφη με αυτό το ελάττωμα πρέπει να υποστηρίζονται συμπτωματικά μέχρι να είναι διαθέσιμος καρδιοχειρουργός. Τα περισσότερα υποβάλλονται σε χειρουργική αποκατάσταση εντός λίγων ωρών από τη διάγνωση. Όλα τα παιδιά με πολύ σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια που είναι υποψήφια για εξωσωματική υποστήριξη της ζωής πρέπει να υποβάλλονται σε υπερηχοκαρδιογράφημα πριν από την έναρξη της υποστήριξης. Οι εκδηλώσεις της σοβαρής πνευμονοπάθειας από εισρόφηση μηκωνίου και της σοβαρής απόφραξης στην TAPVR είναι παρόμοιες και συγχέονται εύκολα. Αυτή η μορφή TAPVR παραμένει ένα από τα λίγα καρδιοχειρουργικά επεισόδια περιστατικά στο νεογνό.

Η πιο σοβαρή μορφή ανώμαλης φλεβικής επιστροφής είναι η πλήρης ατρησία της κοινής πνευμονικής φλέβας, χωρίς διακριτή οδό εξόδου του αίματος από τους πνεύμονες. Τα βρέφη αυτά καθίστανται βαθιά κυανωτικά αμέσως μετά τη γέννηση και έχουν σημαντικά μειωμένη πνευμονική ροή αίματος. Δεν υπάρχουν σημαντικά ευρήματα από την καρδιολογική εξέταση και η ακτινογραφία θώρακος καταδεικνύει σοβαρή φλεβική απόφραξη. Τα περισσότερα βρέφη με ατρησία των πνευμονικών φλεβών πεθαίνουν μέσα σε λίγες ημέρες ζωής.

### Άλλα ελαττώματα

Η παρεμπόδιση της εισροής στην αριστερή κοιλία, όπως στη συγγενή στένωση της μιτροειδούς ή στο cor triatriatum (τρίκολλπος καρδιά), μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή πνευμονική φλεβική συμφόρηση και αναπνευστική δυσχέρεια, αλλά μπορεί να μην διαταράξει τη συστηματική αιμάτωση κατά τη νεογνική περίοδο. Η συγγενής στένωση της μιτροειδούς μπορεί να σχετίζεται με μιτροειδή βαλβίδα δίκην αλεξιπτώτου ή μιτροειδή βαλβίδα διπλής οπής με χορδές που είναι βραχείες και παραμορφωμένες και γλωχίνες που είναι πεπαχυσμένες και δυσπλαστικές. Τα βρέφη είναι συνήθως μικρόσωμα λόγω ανεπαρκούς ανάπτυξης και παρουσιάζουν συριγμό και δύσπνοια. Η καρδιολογική

εξέταση αποκαλύπτει ένα διαστολικό «κύλισμα» με ήχο διάνοιξης (opening snap). Η ακτινογραφία θώρακος καταδεικνύει διάταση του αριστερού κόλπου και συμφόρηση των πνευμονικών φλεβών. Τα βρέφη με *cor triatriatum* έχουν παρόμοια εικόνα και σε πολλές περιπτώσεις έχουν διαγνωστεί ως πάσχοντα από χρόνια πνευμονοπάθεια και έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για πολλούς μήνες προτού τεθεί η υποψία συγγενούς καρδιακής δυσπλασίας.

### Κυανωτική καρδιακή νόσος

Η κεντρική κυάνωση υποδηλώνει μειωμένο κορεσμό οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα και είναι γενικά ορατή όταν το επίπεδο ανηγμένης αιμοσφαιρίνης στο αίμα υπερβαίνει τα 5 g/dl. Η τυπική κλινική εικόνα του βρέφους με κυανωτική καρδιοπάθεια είναι η ανάπτυξη κυάνωσης τις πρώτες ώρες της ζωής, η οποία μπορεί να παρατηρηθεί αρχικά μόνο κατά το κλάμα ή τη σίτιση, και η απουσία αναπνευστικής δυσχέρειας. Καθώς ο αρτηριακός πόρος αρχίζει να κλείνει, η κυάνωση μπορεί να γίνει προοδευτικά πιο εμφανής.

Υπάρχουν δύο μεγάλες υποομάδες βλαβών στις οποίες η κυάνωση αποτελεί κύριο εύρημα: (1) βλάβες με απόφραξη της πνευμονικής ροής του αίματος και (2) βλάβες με φυσιολογική ή αυξημένη πνευμονική ροή αίματος αλλά με διαχωρισμό της πνευμονικής φλεβικής επιστροφής από τη συστηματική αρτηριακή κυκλοφορία. Και στις δύο υποομάδες, η δραστική πνευμονική ροή αίματος είναι χαμηλή. Η διαφορική διάγνωση αυτών των βρεφών περιλαμβάνει ήπια πνευμονική νόσο, PPHN, ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος και μεθαιμοσφαιριναιμία. Η αρχική αξιολόγηση συνήθως οδηγεί τον ιατρό να υποψιάζεται έντονα την ύπαρξη καρδιοπάθειας. Το ιστορικό του κυανωτικού βρέφους με καρδιακή νόσο είναι γενικά καλοήθες και η εγκυμοσύνη και ο τοκετός ομαλοί. Αντίθετα, το βρέφος με PPHN έχει συχνά ιστορικό περιγεννητικής δυσχέρειας ή εισρόφησης μηκωνίου. Εξαίρεση μεταξύ των καρδιακών παθήσεων αποτελεί η ανεπάρκεια της τριγλώχινας που οφείλεται σε μυοκαρδιακή ισχαιμία, στην οποία υπάρχει συχνά ιστορικό περιγεννητικής ασφυξίας. Πρόσθετες εξετάσεις μπορεί να βοηθήσουν στη διάκριση μεταξύ πνευμονικών και καρδιακών ανωμαλιών. Οι ταυτόχρονες μετρήσεις παλμικής οξυμετρίας άνω και κάτω άκρων μπορεί να είναι διαγνωστικές. Εάν ο κορεσμός του οξυγόνου στο άνω μέρος του σώματος είναι χαμηλότερος από αυτόν στο κάτω μέρος του σώματος, το βρέφος πιθανότατα πάσχει από πλήρη μετάθεση των μεγάλων αγγείων με πνευμονική υπέρταση ή στένωση του ισθμού της αορτής. Αντίθετα, τα βρέφη με PPHN έχουν αυξημένη PVR και ο αρτηριακός πόρος, εάν είναι ανοικτός, παροχετεύει το αίμα από δεξιά προς αριστερά, με επακόλουθη μείωση του κορεσμού του αίματος σε οξυγόνο ή του PO<sub>2</sub> στην κατιούσα αορτή. Οι ακτινογραφίες θώρακος που λαμβάνονται τις πρώτες ημέρες της ζωής δείχνουν συνήθως φυσιολογι-

κό μέγεθος καρδιάς. Οι περισσότερες κυανωτικές βλάβες σχετίζονται είτε με μειωμένο μέγεθος πνευμονικής αρτηρίας στην ακτινογραφία θώρακος (π.χ. πνευμονική ατρησία) είτε με μετατόπιση αυτής προς τα δεξιά. Έτσι, θα απουσιάζει το φυσιολογικό περίγραμμα της πνευμονικής αρτηρίας στην άνω αριστερή περιοχή της καρδιακής σκιάς. Επιπλέον, το αορτικό τόξο πρέπει να απεικονίζεται, επειδή η αορτή μπορεί να κατεβαίνει προς τα δεξιά της σπονδυλικής στήλης σε δεξιόπλευρες αποφρακτικές βλάβες (ιδίως αν σχετίζονται με το σύνδρομο DiGeorge). Τέλος, θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια αξιολόγησης της πνευμονικής αγγείωσης. Αν και η αξιολόγηση της πνευμονικής αγγείωσης ακτινογραφικά εξαρτάται από την ποιότητα της εικόνας και την έκπτυξη των πνευμόνων, εάν υπάρχει πτωχή αγγείωση σε ακτινογραφία καλής ποιότητας με φυσιολογικά εκπτυγμένους πνεύμονες απουσία PPHN, υπάρχει σχεδόν πάντα καρδιακή νόσος.

Εάν ο ασθενής δεν βρίσκεται σε μονάδα όπου μπορεί να πραγματοποιηθεί ηχοκαρδιογραφία, η άμεση μεταφορά είναι υποχρεωτική. Η σταθεροποίηση πριν από τη μεταφορά είναι υψίστης σημασίας: οι μεταβολικές απαιτήσεις πρέπει να μειωθούν στο ελάχιστο, ώστε η παροχή υποστρώματος να επαρκεί, και εάν η παροχή οξυγόνου είναι οριακή (ο μετρούμενος κορεσμός του αίματος σε οξυγόνο είναι  $\leq 80\%$ , το Po<sub>2</sub> είναι  $\leq 30$  έως 35 mm Hg ή υπάρχει μεταβολική οξέωση), η έγχυση προσταγλανδίνης E1 ξεκινά με ρυθμό 0,02 μg/kg/min και αυξάνεται σε 0,04 μg/kg/min. Η προσταγλανδίνη E1 διαστέλλει αποτελεσματικά τον αρτηριακό πόρο ώστε να παρασχεθεί επαρκής πνευμονική ή συστηματική ροή αίματος, οπότε η κατάσταση του βρέφους μπορεί στη συνέχεια να σταθεροποιηθεί και να αξιολογηθεί προσεκτικά εάν υπάρχει βλάβη εξαρτώμενη από τον πόρο. Είναι σκόπιμο να χορηγείται προσταγλανδίνη E1 σε κάθε βρέφος στο οποίο υπάρχει έντονη υποψία κυανωτικής συγγενούς καρδιοπάθειας, ακόμη και πριν από τη διενέργεια πλήρους αξιολόγησης. Η προσταγλανδίνη E1 έχει γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως άπνοια, νευρικότητα ή ακόμη και αληθείς σπασμούς, υπόταση με περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανό αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης, για τις οποίες θα πρέπει να είναι σε ετοιμότητα ο θεράπων ιατρός. Η χορήγηση υγρών μπορεί να είναι απαραίτητη μετά την έναρξη της θεραπείας με προσταγλανδίνη E1 για τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης εάν υπάρχει σημαντική συστηματική αγγειοδιαστολή και η διασωλήνωση μπορεί να κριθεί απαραίτητη εάν εμφανιστεί σημαντική άπνοια.

### Ανωμαλίες της τριγλώχινας βαλβίδας

Η ατρησία της τριγλώχινας βαλβίδας είναι μια βλάβη πλήρους ανάμιξης. Λόγω της ατρησίας της βαλβίδας, δεν υπάρχει έξοδος από τον δεξιό κόλπο παρά μόνο μέσω του ανοιχτού ωοειδούς τρήματος προς τον αριστερό κόλπο. Η ροή του αίματος φθάνει στη δεξιά κοιλία μέσω ενός μεσοκοιλιακού ελλείμματος (VSD) που είναι συνήθως

μη περιοριστικό στο νεογνό. Η ατρησία της τριγλώχινας μπορεί να συνοδεύεται από φυσιολογική θέση ή μετάθεση των μεγάλων αρτηριών και οι κορεσμοί και η ροή του αίματος εξαρτώνται από τη θέση των μεγάλων αρτηριών, το μέγεθος του VSD και την παρουσία ή απουσία στένωσης των μηννοειδών βαλβίδων. Εάν η πνευμονική ροή του αίματος είναι ανεμπόδιστη, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν ταχύπνοια και πρόωμη καρδιακή ανεπάρκεια με ελάχιστη ή καθόλου κυάνωση. Η φυσική εξέταση είναι σημαντική για την ανίχνευση της έντονης ώσης της αριστερής κοιλίας (σε αντίθεση με άλλες κυανωτικές καρδιοπάθειες με έντονη ώση της δεξιάς κοιλίας). Ανάλογα με την ανατομία, ο δεύτερος καρδιακός ήχος μπορεί να είναι μονήρης (επί ατρησίας μίας από τις μεγάλες αρτηρίες), φυσιολογικός (επί φυσιολογικής θέσης των μεγάλων αρτηριών) ή ελαττωμένος (επί μετάθεσης των μεγάλων αρτηριών). Φύσημα άλλοτε υπάρχει και άλλοτε όχι, ανάλογα με τον περιορισμό της ροής του αίματος μέσω του VSD και των μηννοειδών βαλβίδων. Το ΗΚΓ μπορεί να καταδεικνύει αριστερή απόκλιση του άξονα και διάταση του δεξιού κόλπου. Θα πρέπει να διενεργείται υπερηχοκαρδιογραφία η οποία, εκτός από την επιβεβαίωση της διάγνωσης, θα επικεντρωθεί στην αξιολόγηση της σταθερότητας της κυκλοφορίας ελλείψει PDA.

Η ανωμαλία Ebstein της τριγλώχινας βαλβίδας χαρακτηρίζεται από την προς τα κάτω μετατόπιση των γλωχίνων της βαλβίδας, προς την κοιλότητα της δεξιάς κοιλίας. Η σοβαρότητα της νόσου εξαρτάται συχνά από τον βαθμό μετατόπισης και την ικανότητα του εναπομείναντος τμήματος της δεξιάς κοιλίας να παράγει επαρκή δύναμη για την εξώθηση του αίματος προς τα πνευμονικά αγγεία. Τα νεογνήνα μπορεί να παρουσιάζουν μαζική καρδιομεγαλία, εκσεσημασμένη κυάνωση, ολοσυστολικό φύσημα, καλπαστικό ρυθμό, ύδρωπα και υποπλασία της πνευμονικής αρτηρίας. Το ΗΚΓ θα καταδείξει υπερτροφία του δεξιού κόλπου και μπορεί να συνυπάρχει σύνδρομο Wolff-Parkinson-White (WPW) (βραχύ διάστημα PR και κύμα δέλτα). Η ακτινογραφία θώρακος συχνά καταδεικνύει σημαντική καρδιομεγαλία ή «καρδιά που γεμίζει όλο το θώρακα». Τα βρέφη με σοβαρή νόσο θα χρειαστούν προσταγλανδίνη για τη διατήρηση της πνευμονικής αιματικής ροής έως ότου μειωθεί η PVR και μπορεί να εκτιμηθεί η επάρκεια της δεξιάς κοιλίας και της πνευμονικής βαλβίδας. Πολλοί καρδιολόγοι υιοθετούν μια στρατηγική «παρακολούθησης και αναμονής» κατά τη διαχείριση αυτών των βρεφών, σε μια προσπάθεια να αποφύγουν την πρόωμη χειρουργική επέμβαση και τη σχετιζόμενη με αυτή θνητότητα.

### Ανωμαλίες της εκροής της δεξιάς κοιλίας

Η τετραλογία Fallot είναι η χαρακτηριστική βλάβη που σχετίζεται με κυάνωση λόγω μειωμένης πνευμονικής αιματικής ροής. Τα συμπτώματα και οι εκδηλώσεις της εξαρτώνται από το βαθμό της απόφραξης υποπνευμονικά

ή στο επίπεδο της πνευμονικής βαλβίδας. Τα βρέφη με ήπια απόφραξη μπορεί να εκδηλώνουν κυρίως συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας λόγω του μεγάλου VSD. Άλλα βρέφη μπορεί να εμφανίσουν σοβαρή κυάνωση μετά τη σύγκλειση του αρτηριακού πόρου. Υπερκυανωτικά επεισόδια (tet spells) μπορεί να ακολουθήσουν το έντονο κλάμα: τα βρέφη είναι αρχικά υπερπνοϊκά και ανήσυχα με αυξανόμενη κυάνωση. Το φύσημα γίνεται πιο ήπιο και μπορεί να εξαφανιστεί εντελώς κατά τη διάρκεια ενός τέτοιου επεισοδίου, λόγω της διακοπής της πνευμονικής ροής αίματος. Εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία, το βρέφος μπορεί να εκδηλώσει συγκοπικό επεισόδιο. Η άμεση θεραπεία περιλαμβάνει τοποθέτηση των γονάτων στο στήθος, συμπληρωματικό οξυγόνο, καταστολή ή/και αναλγησία, χορήγηση β-αναστολέων και χειρουργική αποκατάσταση για την παροχή μιας σταθερής πνευμονικής ροής αίματος.

Σε περιπτώσεις συνδρόμου απουσίας της πνευμονικής βαλβίδας, το αιμοδυναμικό προφίλ είναι παρόμοιο με εκείνο της τετραλογίας Fallot, αλλά συχνά υπάρχει σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια. Οι μαζικά διατεταμένες πνευμονικές αρτηρίες που παρατηρούνται σε αυτό το σύνδρομο συμπιέζουν τους αεραγωγούς και προκαλούν αναπνευστική δυσχέρεια.

Η πνευμονική ατρησία με VSD είναι μια πιο σοβαρή μορφή τετραλογίας Fallot που εκδηλώνεται με σοβαρή κυάνωση λίγο μετά τη γέννηση. Το βρέφος με πνευμονική ατρησία και VSD δεν θα παρουσιάζει το έντονο φύσημα πνευμονικής που παρατηρείται στην τετραλογία Fallot. Ο S1 μπορεί να συνοδεύεται από κλικ εξώθησης λόγω της διατεταμένης αορτικής ρίζας. Εάν ο ασθενής έχει πρόσθετη πνευμονική αιματική ροή με τη μορφή παράπλευρων αγγείων από την κατιούσα αορτή (τα οποία μπορούν να αναγνωριστούν λόγω της ύπαρξης ενός συνεχούς φυσιματός που γίνεται ακουστό στη ράχη του ασθενούς), το βρέφος μπορεί να έχει μια σταθερή μορφή πνευμονικής αιματικής ροής. Όλα τα άλλα βρέφη χρειάζονται θεραπεία με PGE2. Η τελική χειρουργική θεραπεία εξαρτάται από την παρουσία ή την απουσία των αυτόχθονων πνευμονικών αρτηριών και το μέγεθός τους.

Τα νεογνά με πνευμονική ατρησία και άθικτο μεσοκοιλιακό διάφραγμα παρουσιάζουν σοβαρή κυάνωση που επιδεινώνεται όταν κλείσει ο αρτηριακός πόρος. Ο S2 είναι μονήρης και έντονος. Συχνά δεν υπάρχουν άλλα φυσιματά (εκτός από ένα συνεχές φύσημα από τον πόρο). Η βλάβη αυτή εξαρτάται από τον αρτηριακό πόρο για την πνευμονική ροή του αίματος. Λόγω της υψηλής πίεσης της δεξιάς κοιλίας, μπορεί να υπάρχουν συνοδές ανωμαλίες των στεφανιαίων αρτηριών που επηρεάζουν το κατά πόσον θα προτιμηθεί ως λύση η παρηγορική χειρουργική αντιμετώπιση μέσω της οδού της μονής κοιλίας ή η ορθοτοπική μεταμόσχευση καρδιάς.

### Μετάθεση των μεγάλων αρτηριών

Τα βρέφη με μετάθεση των μεγάλων αρτηριών, ή αλλιώς

μεγάλων αγγείων (transposition of the great arteries, TGA), εμφανίζουν σοβαρή κυάνωση αμέσως μετά τη γέννηση. Αν δεν αντιμετωπιστούν, η κατάσταση αυτών των βρεφών εξελίσσεται ταχέως από κυάνωση σε ιστική υποξία, οξέωση και, αν η διαταραχή δεν αναγνωριστεί, σε θάνατο. Σε αντίθεση με τα βρέφη με άλλες κυανωτικές συγγενείς καρδιακές βλάβες, στα βρέφη αυτά διέρχεται φυσιολογικός όγκος αίματος μέσω της πνευμονικής κυκλοφορίας. Ωστόσο, επειδή η συστηματική και η πνευμονική κυκλοφορία είναι παράλληλες, τα βρέφη με TGA έχουν πολύ χαμηλή δραστητική πνευμονική ροή αίματος (αποξυγονωμένο αίμα από τη συστηματική κυκλοφορία που φτάνει στο πνευμονικό τριχοειδικό δίκτυο) και αποτελεσματική συστηματική ροή αίματος (οξυγονωμένο αίμα που αρδεύει το συστηματικό τριχοειδικό δίκτυο). Ο βαθμός ανάμιξης μεταξύ των ξεχωριστών κυκλοφοριών εξαρτάται από τον αριθμό και το μέγεθος των ανατομικών συνδέσεων μεταξύ τους. Το αίμα μπορεί να αναμιγνύεται μέσω διαφυγών σε κοιλικό ή κοιλιακό (εάν υπάρχει VSD) επίπεδο ή στο επίπεδο του αρτηριακού πόρου. Το τυπικό βρέφος με TGA και άθικτο μεσοκοιλιακό διάφραγμα γίνεται προοδευτικά πιο υποξαιμικό καθώς ο αρτηριακός πόρος κλείνει, λόγω ανεπαρκούς ανάμιξης μέσω του ωοειδούς τρήματος. Συχνά, στα βρέφη αυτά χορηγείται προσταγλανδίνη E1 μέχρι να καταστεί δυνατή η μεγέθυνση της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας. Αν και είναι ασυνήθιστο να υπάρχει επαρκής ανάμιξη στο επίπεδο του πόρου, η αυξημένη πνευμονική ροή αίματος που παρέχεται μέσω του PDA διαστέλλει τον αριστερό κόλπο, γεγονός που επιτρέπει μεγαλύτερη ανατομική διαφυγή από αριστερά προς τα δεξιά μέσω του διατεταμένου ωοειδούς τρήματος και αυξημένη συστηματική παροχή οξυγόνου. Συχνά, αυτό είναι αρκετό για να αποφευχθεί η οξέωση και το ιστικό χρέος οξυγόνου. Συχνά, ωστόσο, οι ασθενείς με TGA υποβάλλονται σε κοιλιακή διαφραγματοστομία με μπαλόνι είτε στο εργαστήριο καρδιακού καθετηριασμού είτε επί κλίνης. Κλινικά, το βρέφος με TGA είναι πιθανό να είναι άρρεν, να είναι κυανωτικό αλλά να φαίνεται κατά τα άλλα υγιές, με βάρος κατάλληλο για την ηλικία κύησης. Τα ακροαστικά ευρήματα μπορεί να είναι μη ειδικά, εκτός από ένα μονήρη έντονο S2. Μπορεί να υπάρχει ένα μη ειδικό συστολικό φύσημα. Η αντίστροφη διαφορική κυάνωση είναι σπάνια, αλλά είναι ενδεικτική της παρουσίας TGA με PDA και συνοδό ανωμαλία του αορτικού τόξου ή πνευμονική υπέρταση. Τα ευρήματα του ΗΚΓ μπορεί να ποικίλλουν σημαντικά, με την αρχική εξέταση να είναι συχνά φυσιολογική για την ηλικία. Στο νεογνό με TGA και άθικτο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να καταδεικνύει στενωμένο άνω μεσοθωράκιο με καρδιακή σιλουέτα σε σχήμα αυγού («αυγό σε σπάγκο»), ήπια καρδιομεγαλία και αυξημένη πνευμονική αγγείωση. Η χειρουργική αποκατάσταση (επέμβαση μετεμφύτευσης των μεγάλων αρτηριών) πραγματοποιείται συχνά την πρώτη εβδομάδα της ζωής και οι περισσότεροι ασθενείς

αναμένεται να επιβιώσουν μέχρι την ενηλικίωση και να ζήσουν μια φυσιολογική ζωή.

Συνοψίζοντας, ένα βρέφος με κυάνωση αλλά χωρίς ιδιαίτερη αναπνευστική δυσχέρεια συνήθως έχει καρδιακή νόσο και απαιτεί άμεση αξιολόγηση και σταθεροποίηση. Όταν η αρχική αξιολόγηση δεν μπορεί να αποκλείσει την καρδιακή νόσο, είναι σημαντικό να προχωρήσει κανείς σε πλήρη καρδιαγγειακή αξιολόγηση. Χάρη στις σημαντικές βελτιώσεις στη νεογνική χειρουργική και την εισαγωγή της θεραπείας με προσταγλανδίνη E1, τα βρέφη με κυανωτική καρδιακή νόσο αναμένεται πλέον να επιβιώσουν και να ζήσουν μια πιο φυσιολογική ζωή.

### Συστηματική υποάρδευση

Ο τρίτος συνήθης τρόπος εκδήλωσης της σοβαρής καρδιακής νόσου στο νεογνό είναι η κυκλοφορική καταπληξία (σοκ) λόγω υποάρδευσης. Η υποάρδευση συμβαίνει λόγω ανεπαρκούς εξώθησης αίματος προς το συστηματικό αρτηριακό σύστημα, με αποτέλεσμα την υπόταση και την προοδευτικά επιδεινούμενη μεταβολική οξέωση. Αυτό συνήθως συμβαίνει καθώς ο αρτηριακός πόρος κλείνει σε έναν ασθενή με συστηματική κυκλοφορία που εξαρτάται από τον αρτηριακό πόρο, αλλά μπορεί επίσης να συμβεί σε βρέφη με βλάβες στις οποίες η λειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι σοβαρά διαταραγμένη, χωρίς υποκείμενη απόφραξη. Η πορεία μπορεί να είναι ταχέως εξελισσόμενη κατά τις πρώτες ώρες της ζωής ή να έχει ύπουλη έναρξη κατά τις πρώτες εβδομάδες της ζωής. Οι καρδιακές βλάβες αυτής της κατηγορίας περιλαμβάνουν λειτουργικές ανωμαλίες της αριστερής κοιλίας, όπως ενδοκαρδιακή ινοελάστωση, διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, μη συμπαγές μυοκάρδιο της αριστερής κοιλίας, απόφραξη της οδού εξόδου της αριστερής κοιλίας, στένωση της αορτικής βαλβίδας, διακοπή του αορτικού τόξου, στένωση του ισθμού της αορτής, σύνδρομο Shone και σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής καρδιάς. Η συστηματική υποάρδευση μπορεί επίσης να προκληθεί από αρρυθμίες που μειώνουν σοβαρά την καρδιακή παροχή στο νεογνό. Τα σύνδρομα υποάρδευσης συχνά έχουν συνοδά ευρήματα, όπως λήθαργο, δικτυωτή πελίωση ή ωχρότητα δέρματος με μειωμένους σφυγμούς και συστηματικό αρτηριακό αποκορεσμό που προκαλείται από την ανάμειξη της συστηματικής και της πνευμονικής φλεβικής επιστροφής, ενώ τα περισσότερα σχετίζονται με αναπνευστική δυσχέρεια λόγω αυξημένων PVPs.

Η διαφορική διάγνωση της πρωτοπαθούς μη καρδιακής αιτιολογίας υποάρδευσης είναι ευρεία και περιλαμβάνει τη σήψη, την επινεφριδιακή ανεπάρκεια, την αναιμία, την υποογκαιμία, τα ενδογενή σφάλματα του μεταβολισμού και τη νευρολογική αστάθεια. Στην πράξη, όλες αυτές οι παθήσεις έχουν συνήθως μια συνιστώσα κακής καρδιακής λειτουργίας που βελτιώνεται καθώς η υποκείμενη νόσος διαγιγνώσκεται και αντιμετωπίζεται σωστά. Ενόσω όμως συνεχίζεται η προσπάθεια να τεθεί μια συνολική διάγνο-

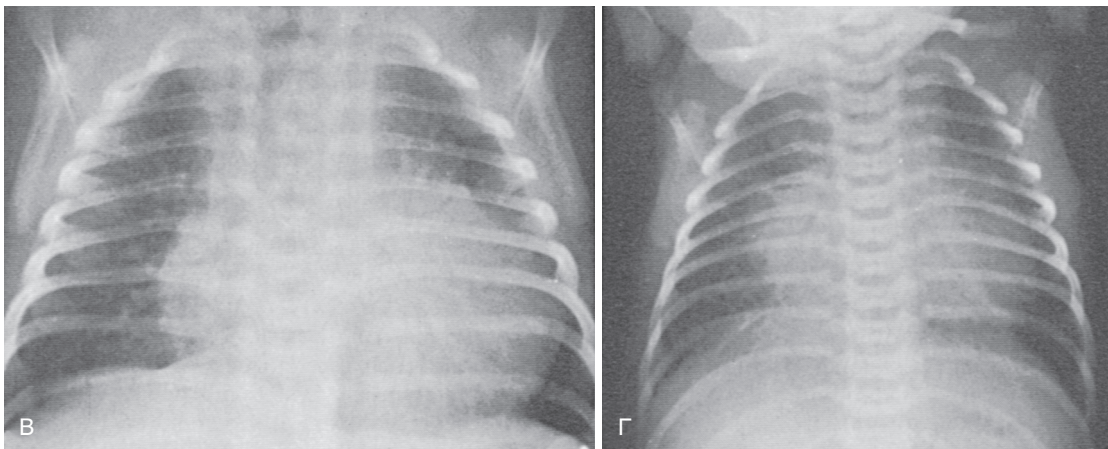
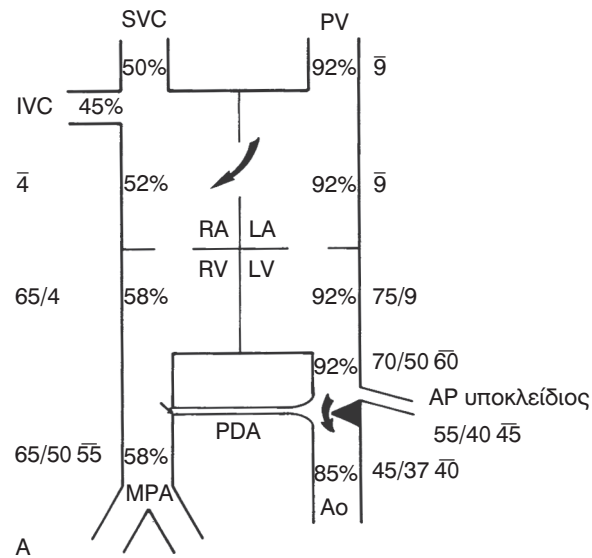
ση για μια κατάσταση υποάρδευσης, είναι σημαντικό να αποκλείονται οι καταστάσεις που είναι πιο απειλητικές για τη ζωή εάν αφεθούν χωρίς θεραπεία. Η πιο συχνή λανθασμένη διάγνωση σε ένα βρέφος με καρδιακή νόσο και υποάρδευση είναι η σήψη. Επειδή η βαριά λοίμωξη σχετίζεται με υψηλή θνησιμότητα, είναι λογικό να διενεργείται διερεύνηση για σήψη και ακόμη και έναρξη ειδικής θεραπείας σε κάθε βρέφος με σημεία χαμηλής παροχής, αλλά είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη και η πιθανότητα καρδιακής νόσου. Η πιο σημαντική απόφαση αμέσως μετά τη διάγνωση της αριστερής καρδιακής νόσου είναι να καθοριστεί αν η αριστερή κοιλία είναι σε θέση να διατηρήσει τη συστηματική καρδιακή παροχή. Εάν υπάρχει οποιαδήποτε αμφιβολία, το βρέφος πρέπει να λάβει θεραπεία με προσταγλανδίνες για να διασφαλιστεί η συνεχιζόμενη βατότητα του αρτηριακού πόρου μέχρι να γίνει μια πιο εμπεριστατωμένη αξιολόγηση.

Το ιστορικό μπορεί να βοηθήσει στη διάκριση μεταξύ καρδιακής και μη καρδιακής νόσου και στη διάκριση μεταξύ των διαφόρων καρδιακών βλαβών. Γενικά, ο χρόνος κλινικής εκδήλωσης του προβλήματος εξαρτάται από το ρόλο του αρτηριακού πόρου και το χρόνο σύγκλεισης του. Ορισμένες φορές υπάρχει ιστορικό περιγεννητικών προβλημάτων. Σε βρέφη με μυοκαρδίτιδα μπορεί να διαπιστωθεί ένα ιστορικό πρόσφατης ιογενούς λοίμωξης στη μητέρα. Εμβρυϊκός ύδρωπας μπορεί να παρατηρηθεί σε ενδομήτρια SVT, μυοκαρδιοπάθεια, πρόωρη σύγκλειση του ωοειδούς τρήματος και, σε σπάνιες περιπτώσεις, στένωση της αορτής ή σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής καρδιάς. Ο διαβήτης της μητέρας θέτει την υποψία για διαβητική μυοκαρδιοπάθεια, ενώ και το οικογενειακό ιστορικό μπορεί να παραπέμπει σε άλλες μορφές μυοκαρδιοπάθειας.

Η φυσική εξέταση θα αποκαλύψει ένα χλωμό, ταχυπνοϊκό και ληθαργικό βρέφος. Είναι σημαντικό να διαφοροποιηθεί η φλεβοκομβική ταχυκαρδία σε ένα βαρέως πάσχον βρέφος από μια υποκείμενη αρρυθμία που οδηγεί σε διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας. Ορισμένες αρρυθμίες μπορούν να διακριθούν εύκολα στην τηλεμετρία, αν και θα πρέπει να λαμβάνεται πλήρης ΗΚΓ 12 απαγωγών για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και την καθοδήγηση της θεραπείας. Οι περιφερικοί σφυγμοί είναι εξασθενημένοι σε καταστάσεις χαμηλής παροχής, αλλά ο διαφορικός σφυγμός ή η διαφορά της αρτηριακής πίεσης μεταξύ των άνω και κάτω άκρων μπορεί να θέσουν τη διάγνωση. Σε ασθενείς με απόφραξη κατά μήκος του αορτικού τόξου ή της κατιούσας αορτής (π.χ. διακοπτόμενο αορτικό τόξο ή στένωση ισθμού αορτής), οι πιέσεις των κάτω άκρων θα είναι χαμηλές απουσία ενός μη περιοριστικού αρτηριακού πόρου. Είναι σημαντικό να θυμάται κανείς ότι η αριστερή υποκλειδία αρτηρία συχνά εκφύεται από την περιοχή όπου ξεκινά η στένωση του ισθμού της αορτής και επομένως δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως αντιπροσωπευτική των πιέσεων της ανιούσας αορτής επί στένωσης του ισθμού (Εικ. 14.23). Παρομοίως, η δεξιά υποκλειδία

αρτηρία μπορεί να εκφύεται ανώμαλα από την κατιούσα αορτή στο 0,5% έως 2% του πληθυσμού, γεγονός που καθιστά δύσκολη την εκτίμηση της πίεσης στην ανιούσα αορτή.<sup>122</sup> Ωστόσο, η διαφορά στην ένταση του σφυγμού μεταξύ της καρωτίδας ή της κροταφικής αρτηρίας και των σφυγμών των άκρων μπορεί να αποτελέσει ένδειξη για τη διάγνωση αυτή. Η προκάρδια ώση είναι συχνά μη ειδική και συνήθως παρατηρείται ανάπαυση της δεξιάς κοιλίας. Ο S2 είναι μονήρης στο σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής καρδιάς, αλλά λόγω της ταχυκαρδίας σε καταστάσεις χαμηλής παροχής, είναι συχνά δύσκολο να εκτιμηθεί εάν υπάρχει διχασμός των καρδιακών ήχων. Τα φυσιόμετρα σπάνια βοηθούν στη διάγνωση σε αυτή την ομάδα: παρουσία σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας, οι περισσότερες βλάβες δεν σχετίζονται με φυσιόμετρα ή συνοδεύονται από μη ειδικά. Η στένωση του ισθμού της αορτής με συνύπαρξη VSD ή υποαορτικής στένωσης αποτελεί εξαίρεση, αλλά η κρίσιμη στένωση της αορτής μπορεί να σχετίζεται με μικρό ή καθόλου φύσημα όταν η παροχή της αριστερής κοιλίας είναι χαμηλή. Υγροί ρόγχοι (τρίζοντες) ακούγονται στις περισσότερες καταστάσεις χαμηλής παροχής ως αποτέλεσμα των αυξημένων PVPs.

Οι τιμές των αερίων του αρτηριακού αίματος κατά τη στιγμή της διάγνωσης συχνά δείχνουν μεταβολική οξέωση. Οι διαφορικές μετρήσεις παλμικής οξυμετρίας μεταξύ του δεξιού χεριού και ποδιού μπορεί να φανούν χρήσιμες. Επί στένωσης του ισθμού ή διακοπής της αορτής, ο κορεσμός στο πόδι θα είναι χαμηλότερος εάν ο πόρος είναι ανοικτός, επειδή θα υπάρχει διαφυγή από δεξιά προς αριστερά από την πνευμονική αρτηρία προς την κατιούσα αορτή. Αντίθετα, εάν ο κορεσμός είναι υψηλότερος στην κατιούσα αορτή, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο να υπάρχει μετάθεση των μεγάλων αγγείων με PPHN ή μετάθεσης με διακοπτόμενο τόξο. Η ακτινογραφική μελέτη του θώρακα δείχνει συχνά καρδιομεγαλία και διάμεσο οίδημα τόσο σε καρδιακές όσο και σε μη καρδιακές βλάβες, εφόσον υπάρχει σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, οπότε δεν μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι χρήσιμο για την αναγνώριση αρκετών βλαβών. Για παράδειγμα, οι αριστερόπλευρες δυνάμεις απουσιάζουν στο σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής καρδιάς (Εικ. 14.24A). Η SVT είναι μια ρυθμική ταχυκαρδία, η διάγνωση της οποίας τίθεται με βάση το ΗΚΓ. Επί ανώμαλης αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας θα υπάρχουν σημεία προσθιοπλευρικής ισχαιμίας ή εμφράγματος (Εικ. 14.24B). Η ενδοκαρδιακή ινοελάστωση χαρακτηρίζεται από έντονα κύματα Q και R στις προκάρδιες απαγωγές. Συνήθως υπάρχει έντονη υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας στη στένωση του ισθμού της αορτής ή επί κρίσιμης αορτικής στένωσης. Ανωμαλίες των κυμάτων ST-T παρατηρούνται σε μυοκαρδίτιδα. Το υπερηχοκαρδιογράφημα είναι διαγνωστικό στις αποφρακτικές αλλοιώσεις. Ωστόσο, ενίοτε μία μεμονωμένη στένωση ισθμού αορτής μπορεί να συγκαλυφθεί μετά τη χορήγηση προσταγλανδίνης E1, επειδή η παρουσία ενός μεγάλου PDA μειώνει



**Εικ. 14.23** (Α) Αντιπροσωπευτικός κορεσμός οξυγόνου στο αίμα (%) και πίεση (mm Hg) σε βρέφος με στένωση ισθμού αορτής. (Β) Ακτινογραφία θώρακα ενός βρέφους με στένωση ισθμού της αορτής. (Γ) Ακτινογραφία θώρακος ενός βρέφους με σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής καρδιάς. Οι ακτινογραφίες θώρακος συνήθως δεν μπορούν να διακρίνουν μεταξύ των διαφόρων αριστερόπλευρων αποφρακτικών βλαβών. *Ao*, αορτή. *IVC*, κάτω κοίλη φλέβα. *LA*, αριστερός κόλπος. *LV*, αριστερή κοιλία. *MPA*, στέλεχος πνευμονικής αρτηρίας. *PDA*, ανοικτός αρτηριακός πόρος. *PV*, πνευμονική φλέβα. *RA*, δεξιός κόλπος. *RV*, δεξιά κοιλία. *SVC*, άνω κοίλη φλέβα.

τη ροή μέσω της περιοχής. Επίσης, σε ορισμένους ασθενείς, ιστός του αορτικού πόρου τυλίγεται γύρω από την αορτή (το λεγόμενο ductal sling), προκαλώντας απόφραξη όταν συστέλλεται και ο αρτηριακός πόρος κλείνει. Η περιοχή αυτή μπορεί να διασταλεί με τη χορήγηση προσταγλανδίνης E1, γεγονός που δυσκολεύει τη διάγνωση. Το υπερηχοκαρδιογράφημα είναι επίσης χρήσιμο για την αξιολόγηση της απόδοσης των κοιλιών και της ανταπόκρισης σε θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Η θεραπεία πρέπει να είναι άμεση. Μόλις αρχίσει η επιδείνωση, αυτή θα είναι συνήθως ταχέως εξελισσόμενη. Τα αρχικά μέτρα πρέπει να στοχεύουν τις μεταβολικές διαταραχές: μερική διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης,

διατήρηση επαρκούς ενεργειακού υποστρώματος, επιπέδων αιμοσφαιρίνης και όγκου αίματος και άμεση ινóτροπη υποστήριξη με ταχέως δρώντες φαρμακευτικούς παράγοντες, όπως η ντοπαμίνη ή η επινεφρίνη. Η χορήγηση προσταγλανδίνης E1 είναι υψίστης σημασίας όταν πιθανολογούνται αποφρακτικές βλάβες. Η διατήρηση της βατότητας του πόρου εξασφαλίζει ότι το κάτω μέρος του σώματος θα αιματώνεται με αίμα που εξωθείται από τη δεξιά κοιλία μέσω της πνευμονικής αρτηρίας. Ολόκληρο το σώμα μπορεί να αιματωθεί μέσω αυτής της οδού σε σοβαρή αορτική στένωση και σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής καρδιάς. Σε αποφρακτικές βλάβες της αριστερής κοιλίας, στο βρέφος μπορεί να χορηγηθεί προσταγλανδί-

νη ΕΙ μέχρι τη χειρουργική επέμβαση. Εάν η διάγνωση είναι αμφίβολη, θα πρέπει να χορηγούνται αντιβιοτικά μετά από τη διερεύνηση για σήψη και να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης κορτικοστεροειδών εάν υπάρχει υποψία επινεφριδιακής ανεπάρκειας.

**ΣΧΟΛΙΟ ΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ:** Αιφνίδια κυκλοφορική κατέρρευση με υπόταση και οξέωση σε τελειόμηνο βρέφος απαιτεί άμεση αξιολόγηση και παρέμβαση. Όπως προαναφέρθηκε, είναι επιτακτική ανάγκη να αποκλειστούν η σήψη, οι ιογενείς λοιμώξεις, οι σοβαρές καρδιακές βλάβες και οι κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές. Προσεκτική εξέταση με μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης και των τεσσάρων άκρων, καλλιέργειες αίματος, εργαστηριακή διερεύνηση για ιούς, αέρια αίματος, αμμονία ορού, υπερηχοκαρδιογράφημα, ακτινογραφία θώρακα και ηλεκτροκαρδιογράφημα αποτελούν βασικά στοιχεία της αρχικής αξιολόγησης.

## ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΣΤΟ ΝΕΟΓΝΟ

### Νεογνικές αρρυθμίες

Οι νεογνικές αρρυθμίες δεν είναι σπάνιες, αλλά η κλινική τους σημασία ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με τη διάγνωση, η οποία μπορεί να είναι δύσκολη, ιδίως σε ό,τι αφορά τη διάκριση της φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας από τις ταχυαρρυθμίες. Νεογνικές αρρυθμίες παρατηρούνται στο 1% έως 5% των νεογνών κατά τη διάρκεια των πρώτων 10 ημερών της ζωής.<sup>123</sup> Οι νεογνικές αρρυθμίες μπορούν να ταξινομηθούν χρησιμοποιώντας διάφορα σχήματα, συμπεριλαμβανομένης της προέλευσης, το αν προκαλούν ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία και το αν είναι καλοήθεις ή κακοήθεις. Κανένα ενιαίο σχήμα δεν περιλαμβάνει όλες τις πτυχές των αρρυθμιών και συχνά πρέπει να χρησιμοποιείται ένα διευρυμένο σύστημα ταξινόμησης. Παρακάτω εξετάζουμε τις διάφορες αρρυθμίες που απαντώνται στο νεογνό.

### Έκτακτες συστολές

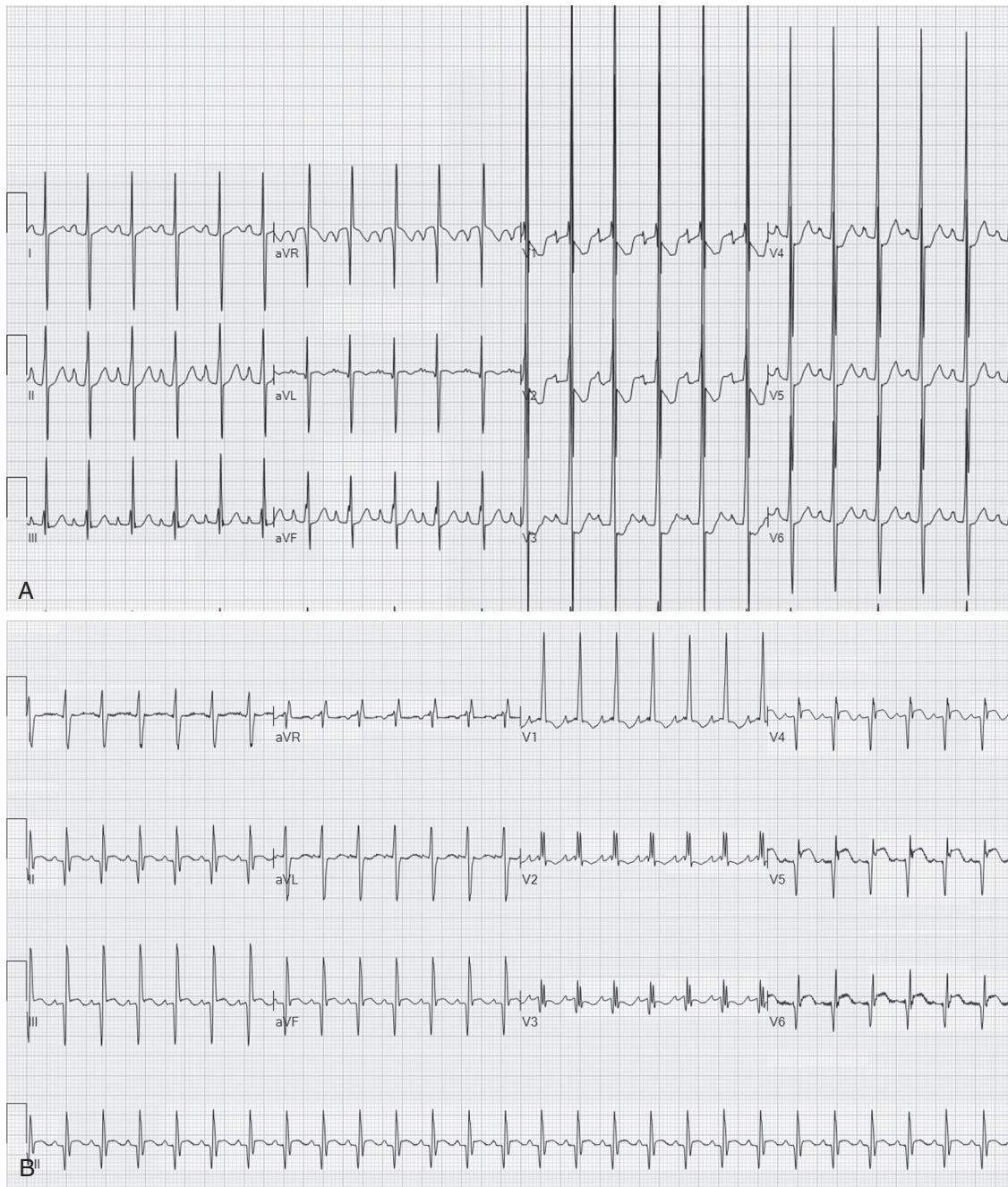
Οι έκτακτες κοιλικές συστολές (premature atrial contraction, PACs) και οι έκτακτες κοιλιακές συστολές (premature ventricular contraction, PVCs) είναι επίσης κοινά ευρήματα στην εμβρυϊκή και νεογνική περίοδο, με τις PACs να είναι η πιο συχνή αρρυθμία που παρατηρείται στη νεογνική περίοδο. Οι PACs μπορεί να άγονται φυσιολογικά, να άγονται με αλλοδρομία ή να παρατηρείται αποκλεισμός της αγωγής τους (Εικ. 14.25). Η διάκριση μεταξύ PACs και PVCs μπορεί να αποδειχθεί δύσκολη για διάφορους λόγους. Το κύμα P μπορεί να επικαλύπτεται από το προηγούμενο κύμα T, η παράταση του QRS μπορεί να είναι ανεπαίσθητη στο νεογνό και οι PACs που άγονται με αλ-

λοδρομία είναι συχνές. Οι αποκλεισμένες PACs μπορεί να μιμούνται φλεβοκομβική βραδυκαρδία όταν υπάρχει κοιλική διδυμία (atrial bigeminy) και τα κύματα P επικαλύπτονται από το προηγούμενο κύμα T. Αυτές οι έκτακτες συστολές σπάνια προκαλούν συμπτώματα και γίνονται λιγότερο συχνές με την πάροδο του χρόνου. Σε ασθενείς με κεντρικές φλεβικές γραμμές, είναι σημαντικό να διασφαλίζεται ότι ο καθετήρας δεν προκαλεί μηχανικό ερεθισμό του δεξιού κόλπου με αποτέλεσμα την εμφάνιση PACs. Στην περίπτωση αυτή, η απόσυρση του καθετήρα από τον δεξιό κόλπο αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα τον τερματισμό της αρρυθμίας.

### Φλεβοκομβική βραδυκαρδία, φλεβοκομβικές παύλες και κομβικές συστολές εκ διαφυγής

Η φλεβοκομβική βραδυκαρδία, οι φλεβοκομβικές παύλες (παύσεις) και οι κομβικές συστολές εκ διαφυγής είναι πολύ συχνά ευρήματα στα νεογνά, καθότι απαντώνται στο 19% έως 90% των βρεφών.<sup>124</sup> Ωστόσο, οι τιμές αυτές αποτελούν πιθανώς υποεκτίμηση, καθώς παρακολουθούνται μόνο τα νοσηλευόμενα βρέφη. Τα ευρήματα αυτά είναι συνήθως παροδικά και σπάνια προκαλούν συμπτώματα. Σε παλαιότερες μελέτες, έχει καταγραφεί φλεβοκομβική βραδυκαρδία κατά την 24ωρη παρακολούθηση με Holter ρυθμού σε υγιή νεογνά, φθάνοντας σε χαμηλές συχνότητες, μέχρι και τους 42 παλμούς ανά λεπτό κατά τον ύπνο.<sup>124</sup> Ωστόσο, άλλοι έχουν προτείνει να ορίζεται η φλεβοκομβική βραδυκαρδία κατά την παρακολούθηση με Holter στα νεογνά ως συχνότητα κάτω από 60 παλμούς ανά λεπτό κατά τον ύπνο και 80 παλμούς ανά λεπτό κατά την εγρήγορση.<sup>125,126</sup> Τα ευρήματα αυτά οφείλονται συνήθως σε αυξημένο τόνο του παρασυμπαθητικού αυτόνομου συστήματος και δεν απαιτούν θεραπεία ή παρέμβαση. Ωστόσο, η φλεβοκομβική βραδυκαρδία μπορεί να αποτελεί εκδήλωση μιας πιο σημαντικής υποκείμενης ιατρικής κατάστασης, όπως υποθυρεοειδισμός, υπογλυκαιμία, υπερκαλιαιμία, υπερασβεστιαμία, αυξημένη ενδοεγκεφαλική πίεση ή υποξία.<sup>127</sup> Φλεβοκομβική βραδυκαρδία μπορεί να παρατηρηθεί και επί απόφραξης των αεραγωγών, ενδοτραχειακής διασωλήνωσης και μετά από λήψη φαρμάκων, ιδίως ηρεμιστικά. Τέλος, έχει αποδειχθεί ότι τα βρέφη με σύνδρομο μακρού QT έχουν σημαντικά βραδύτερη φλεβοκομβική συχνότητα και επομένως κάθε νεογνό με φλεβοκομβική βραδυκαρδία θα πρέπει να αξιολογείται για σύνδρομο μακρού QT.<sup>128</sup>

Η θεραπεία της φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας συνήθως στοχεύει την υποκείμενη αιτιολογία. Ωστόσο, σε συμπτωματικά βρέφη, μπορεί να δικαιολογείται προσωρινή χρονότροπη και ινότροπη υποστήριξη, η οποία μπορεί να επιτευχθεί φαρμακολογικά με τη χρήση διαφόρων φαρμάκων, όπως η ισοπροτερενόλη, η επινεφρίνη και η ατροπίνη. Η προσωρινή βηματοδότηση είναι σπάνια απαραίτη-



**Εικ. 14.24** (Α) Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) ενός νεογνού με σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής καρδιάς. Φλεβοκομβικός ρυθμός με διάταση του δεξιού κόλπου και υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας. (Β) ΗΚΓ σε βρέφος με ανώμαλη αριστερή στεφανιαία αρτηρία από την πνευμονική αρτηρία (ALCAPA-anomalous left coronary artery from the pulmonary artery) με εμφανή κύματα Q στην απαγωγή V6

τη και οι προσπάθειες πρέπει να επικεντρώνονται στην αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτιολογίας.

### Δυσλειτουργία του φλεβόκομβου

Η δυσλειτουργία του φλεβόκομβου μπορεί να οφείλεται σε άμεσο τραυματισμό του φλεβόκομβου ή σε ενδογενή νόσο του φλεβόκομβου. Η δυσλειτουργία του φλεβόκομ-

βου συχνά εκδηλώνεται ως βραδεία καρδιακή συχνότητα ηρεμίας, μειωμένη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, χαμηλή μέγιστη καρδιακή συχνότητα και παρατεταμένες φλεβοκομβικές παύσεις. Η πραγματική συγγενής δυσλειτουργία του φλεβόκομβου, είτε με είτε χωρίς δομική καρδιακή νόσο, είναι σπάνια και συμβαίνει πιθανότατα εξαιτίας διαταραχών των διαύλων νατρίου.<sup>129</sup> Συχνότερα, αυτό παρατηρείται μετά από διαδικασίες καρδιακού κα-

θετηριασμού ή καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, όπως η κολπική διαφραγμαστομία με μπαλόνι ή η χειρουργική επέμβαση για ASD, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε άμεσο τραυματισμό του φλεβόκομβου. Αν και η χειρουργική επέμβαση συχνά οδηγεί σε μόνιμη δυσλειτουργία, η δυσλειτουργία του φλεβόκομβου που σχετίζεται με επέμβαση καρδιακού καθετηριασμού είναι συχνά παροδική. Η δυσλειτουργία του φλεβόκομβου μπορεί να είναι επίκτητη, όπως παρατηρείται στην μυοκαρδιοπάθεια, σε διάφορες φλεγμονώδεις νόσους (π.χ. μυοκαρδίτιδα) και σε γενετικά σύνδρομα που επηρεάζουν το σύστημα αγωγής, όπως οι διαταραχές διαύλων νατρίου.

Οι ασθενείς με δυσλειτουργία του φλεβόκομβου θα πρέπει να αξιολογούνται με 24ωρη παρακολούθηση Holter για την εκτίμηση της βαρύτητας της βραδυκαρδίας, της συχνότητας και της διάρκειας των φλεβοκομβικών παύσεων, της μέσης καρδιακής συχνότητας και τυχόν συνυπαρχουσών κολπικών ταχυκαρδιών. Συστολές εκ διαφυγής μπορεί να προκύψουν από οποιαδήποτε καρδιακή εστία, συμπεριλαμβανομένων των κόλπων, του κολποκοιλιακού κόμβου ή των κοιλιών, κατά τη διάρκεια περιόδων φλεβοκομβικών παύσεων. Ανάλογα με τα ευρήματα, οι ασθενείς αυτοί μπορεί να ωφεληθούν από την τοποθέτηση βηματοδότη. Οι συνοδές κολπικές ταχυκαρδίες θα πρέπει επίσης να αντιμετωπίζονται κατάλληλα με αντιαρρυθμικά φάρμακα.

## Κολποκοιλιακός αποκλεισμός

### Κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού

Ο κολποκοιλιακός (atrioventricular, AV) αποκλεισμός πρώτου βαθμού, που ονομάζεται επίσης καρδιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού, ορίζεται ως ένα διάστημα PR μεγαλύτερο από το ανώτερο όριο του φυσιολογικού για την ηλικία του ασθενούς. Το ανώτερο όριο του φυσιολογικού διαστήματος PR τις πρώτες 24 ώρες της ζωής είναι 160 msec, ενώ σε ηλικία 1 μηνός είναι 140 msec, αν και η τιμή αυτή ποικίλλει κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της ζωής και συνεχίζει να μεταβάλλεται καθ' όλη τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας.<sup>130</sup> Το διάστημα PR μπορεί να παραταθεί λόγω καθυστέρησης της αγωγής από τον φλεβόκομβο μέσω του κόλπου, από τον κόλπο έως την εκπόλωση του δεματίου του His ή από την εκπόλωση του δεματίου του His έως την έναρξη της κοιλιακής εκπόλωσης. Ο AV αποκλεισμός πρώτου βαθμού προκαλείται συνήθως από καθυστερημένη αγωγή στο επίπεδο του AV κόμβου. Ο AV αποκλεισμός πρώτου βαθμού μπορεί να σχετίζεται με συγγενή καρδιοπάθεια ή να οφείλεται σε κάποια φλεγμονώδη διαδικασία, όπως η ιογενής μυοκαρδίτιδα. Διάφορες αυτοάνοσες φλεγμονώδεις διαταραχές, μυϊκές δυστροφίες, το τραύμα και φαρμακολογικές θεραπείες (συμπεριλαμβανομένων των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, της κλονιδίνης και της διγοξίνης) μπορεί να προκαλέσουν παράταση του PR, αλλά όλα αυτά είναι

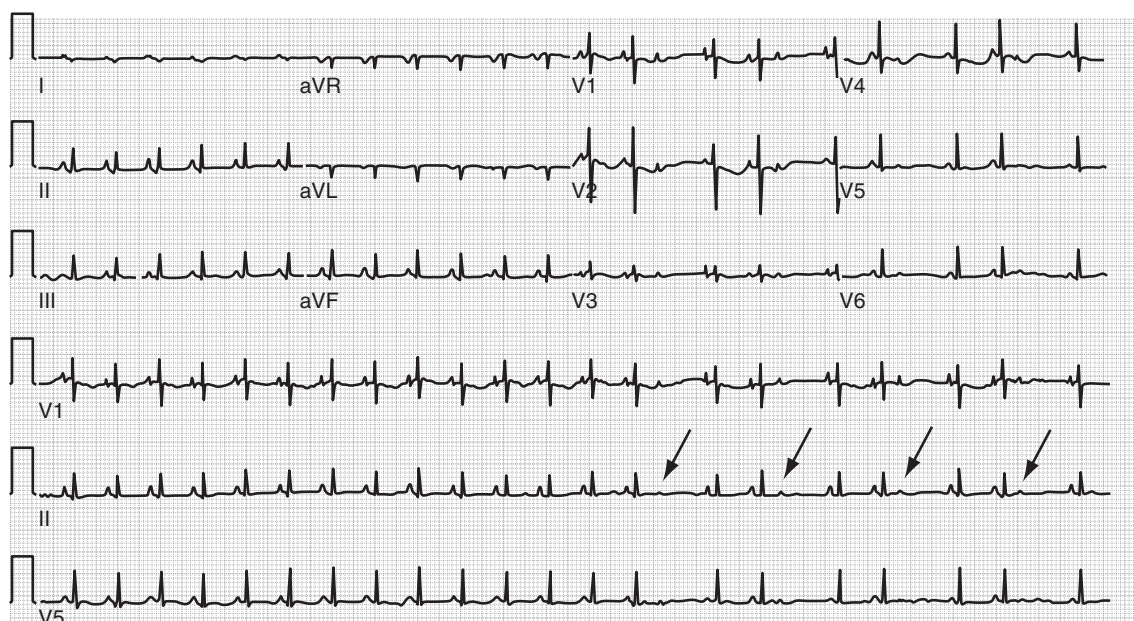
σπάνια στα νεογνά. Ο AV αποκλεισμός πρώτου βαθμού θεωρείται συχνά φυσιολογική παραλλαγή και δεν προκαλεί συμπτώματα. Συνήθως δεν ενδείκνυται καμία θεραπεία.

### Κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου βαθμού (τύπου I και τύπου II)

Κατά τον AV αποκλεισμό δευτέρου βαθμού, ορισμένα κολπικά ερεθίσματα δεν άγονται προς το κοιλιακό σύστημα αγωγής. Υπάρχει δηλαδή διαλείπουσα διακοπή της AV αγωγής. Ο AV αποκλεισμός δευτέρου βαθμού μπορεί να υποδιαιρεθεί περαιτέρω σε αποκλεισμό τύπου Mobitz I (Wenckebach) και σε αποκλεισμό τύπου Mobitz II. Ο τύπος Mobitz I χαρακτηρίζεται από προοδευτική επιμήκυνση του διαστήματος PR, με τελική απώλεια της αγωγής ενός ερεθίσματος προς την κοιλία. Το διάστημα PR του επόμενου αγόμενου κολπικού ερεθίσματος είναι πάντα μικρότερο από το διάστημα PR του τελευταίου ερεθίσματος που ακολουθήθηκε από κοιλιακό σύμπλεγμα. Στον τύπο Mobitz II παρατηρείται απότομη απουσία αγωγής ενός ή περισσότερων κολπικών ερεθισμάτων προς τις κοιλίες, χωρίς να έχει προηγηθεί παράταση του PR. Αυτός ο αποκλεισμός συμβαίνει τυπικά κάτω από τον AV κόμβο και μπορεί να εξελιχθεί οξείως σε πλήρη καρδιακό αποκλεισμό.<sup>131</sup> Το πρότυπο αγωγής του δευτέρου βαθμού AV αποκλεισμού τύπου II μπορεί να είναι ρυθμικό και περιγράφεται ως 2:1, 3:1 κ.ο.κ. Ο αποκλεισμός AV δευτέρου βαθμού θεωρείται υψηλού βαθμού όταν είναι 3:1 ή υψηλότερος. Αυτός διαφέρει από τον πλήρη καρδιακό αποκλεισμό ως προς το ότι παρατηρείται μεταβολή του διαστήματος R-R και τα διαστήματα R-R είναι πολλαπλάσια του μήκους του κολπικού κύκλου.

Ο AV αποκλεισμός δευτέρου βαθμού τύπου I θεωρείται συχνά φυσιολογική παραλλαγή και μπορεί να παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια του ύπνου σε μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά. Οι αιτιολογίες του καρδιακού αποκλεισμού δευτέρου βαθμού τύπου I είναι παρόμοιες με εκείνες του καρδιακού αποκλεισμού πρώτου βαθμού. Ο υψηλού βαθμού καρδιακός αποκλεισμός δευτέρου βαθμού έχει ποικίλα αίτια, εκ των οποίων μόνο πολύ λίγα παρατηρούνται κατά τη νεογνική περίοδο, συμπεριλαμβανομένης της ιογενούς μυοκαρδίτιδας, της οξώδους σκλήρυνσης, της καρδιοχειρουργικής επέμβασης, του εγκεφαλικού οιδήματος και ορισμένων φαρμάκων όπως τα αντιαρρυθμικά και η διγοξίνη. Ο υψηλού βαθμού AV αποκλεισμός δευτέρου βαθμού μπορεί επίσης να σχετίζεται με συγγενείς καρδιοπάθειες, συνήθως με ελλείμματα του κολποκοιλιακού διαφράγματος, I-TGA και ισομερισμό του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με σύνδρομο ετεροταξίας. Ο υψηλού βαθμού AV αποκλεισμός μπορεί επίσης να προκληθεί από μεταλλάξεις στους καρδιακούς μεταγραφικούς παράγοντες *TBX5* και *NKX2.5*.<sup>132-134</sup>

Δεν απαιτείται θεραπεία για τον καρδιακό αποκλεισμό τύπου Mobitz I ή τον ασυμπτωματικό καρδιακό αποκλεισμό τύπου Mobitz II δευτέρου βαθμού. Ακρογωνιαίος



**Εικ. 14.25** Φλεβοκομβικός ρυθμός με μη αγόμενες έκτακτες κοιλιακές συστολές σε ασυμπτωματικό βρέφος ηλικίας 1 ημέρας. Φλεβοκομβικός ρυθμός που προηγείται της κοιλιακής τριδυμίας. Τα συμπαγή βέλη υποδεικνύουν μη αγόμενες έκτακτες κοιλιακές συστολές.

λίθος της θεραπείας για τους ασθενείς με συμπτωματικό καρδιακό αποκλεισμό υψηλού βαθμού είναι η εμφύτευση βηματοδότη, η οποία θα συζητηθεί παρακάτω, στην ενότητα του πλήρη AV αποκλεισμού.

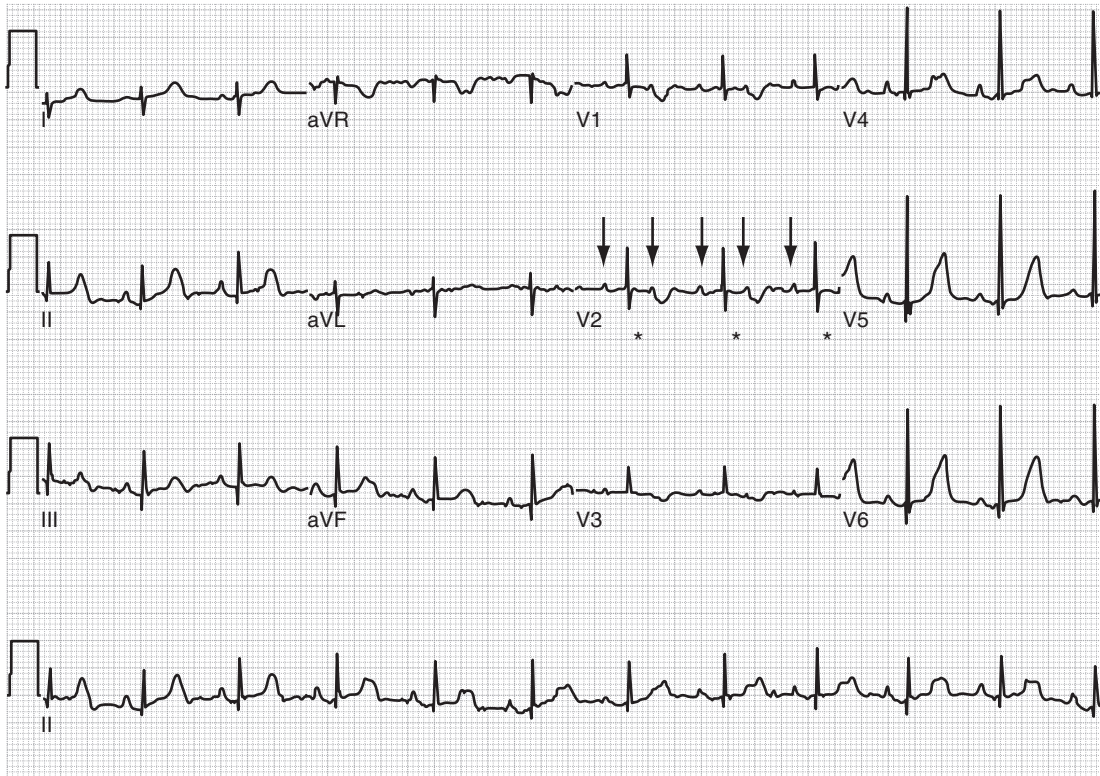
### Τρίτου βαθμού (πλήρης) κολλοκοιλιακός αποκλεισμός

Ο τρίτου βαθμού (ή αλλιώς πλήρης) AV αποκλεισμός χαρακτηρίζεται από πλήρη απουσία αγωγής των κοιλιακών ερεθισμάτων προς τις κοιλίες (Εικ. 14.26). Τα διαστήματα P-P είναι συνήθως σταθερά στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, αν και μπορεί να εμφανίζουν κάποια μεταβλητότητα ως αποτέλεσμα των αναπνοών και του πνευμονογαστρικού τόνου. Τα διαστήματα R-R είναι επίσης σταθερά, χωρίς όμως να συσχετίζονται με τα κύματα P. Σε αντίθεση με τον χειρουργικής αιτιολογίας πλήρη καρδιακό αποκλεισμό, ο συγγενής πλήρης καρδιακός αποκλεισμός μπορεί να εμφανίζει κάποια μεταβλητότητα στον ρυθμό διαφυγής, ανάλογα με τις συνθήκες.

Πλήρης AV αποκλεισμός παρατηρείται σε ~1 ανά 20.000 κνήσεις.<sup>135</sup> Οι κυριότερες αιτιολογίες του πλήρους AV αποκλεισμού περιλαμβάνουν τον αυτοάνοσο πλήρη AV αποκλεισμό που συμβαίνει λόγω της επίδρασης μητρικών αντισωμάτων και τις συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες. Στο 91% των προσβεβλημένων νεογνών, ο πλήρης AV αποκλεισμός οφείλεται σε νεογνικό ερυθματώδη λύκο.<sup>136</sup> Ο υποκείμενος μηχανισμός είναι η διαπλακουντιακή διέλευση μητρικών αντι-Ro/SSA ή/και αντι-La/

SSB αντισωμάτων. Τα αυτοαντισώματα αυτά παρατηρούνται συχνά σε μητέρες με συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ) ή σύνδρομο Sjögren. Σε αυτή την οντότητα, ο πλήρης AV αποκλεισμός θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα ενός ανοσοδιαμεσολαβούμενου φλεγμονώδους καταρράκτη που οδηγεί σε εμβρυϊκή μυοκαρδιακή ίνωση και συνεπώς σε πλήρη καρδιακό αποκλεισμό. Είναι σημαντικό να αναγνωριστεί ότι η μητέρα μπορεί να είναι εντελώς ασυμπτωματική και η γέννηση ενός προσβεβλημένου νεογνού μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση του μητρικού ΣΕΛ. Μετά από ένα πρώτο προσβεβλημένο παιδί, ο κίνδυνος για τα επόμενα παιδιά να εμφανίσουν πλήρη AV αποκλεισμό είναι έως και 25%. Ανατομικές ανωμαλίες έχουν αναφερθεί στο 14% έως 42% των περιπτώσεων, συμπεριλαμβανομένων των ελλειμμάτων του κολλοκοιλιακού διαφράγματος, του ισομερισμού του αριστερού κόλπου και της TGA.<sup>137</sup>

Αν και ο πλήρης καρδιακός αποκλεισμός είναι το πιο ανησυχητικό ηλεκτροκαρδιογραφικό εύρημα στον νεογνικό ερυθματώδη λύκο, αυτά τα βρέφη και νεογνά μπορεί να εμφανίσουν επίσης AV αποκλεισμό πρώτου και δευτέρου βαθμού. Τα νεογνά μπορεί να εκδηλώσουν καρδιακό αποκλεισμό ήδη από την 16η έως 18η εβδομάδα κύησης και ο καρδιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού μπορεί να εξελιχθεί γρήγορα σε πλήρη καρδιακό αποκλεισμό. Το έμβρυο με πλήρη AV αποκλεισμό μπορεί να εκδηλώσει εμβρυϊκό ύδρωπα (hydrops fetalis) και η θνητότητα για το έμβρυο κυμαίνεται από 15% έως 30%.<sup>55</sup> Η θνησιμότη-



**Εικ. 14.26** Συγγενής πλήρης κολποκοιλιακός (AV) αποκλεισμός σε ασυμπτωματικό βρέφος ηλικίας 3 εβδομάδων. Τα συμπαγή μαύρα βέλη υποδεικνύουν τον υποκείμενο κολπικό ρυθμό των 167 παλμών ανά λεπτό. Οι αστερίσκοι (\*) υποδηλώνουν κομβικό (junctional) ρυθμό διαφυγής με στενά επάρματα QRS και συχνότητα 83 παλμών ανά λεπτό.

τα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής εξαιτίας διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας είναι 12% έως 41%.<sup>56</sup> Έτσι, οι προσπάθειες έχουν επικεντρωθεί στην έγκαιρη αναγνώριση μέσω εμβρυικού υπερηχοκαρδιογραφήματος για τον εντοπισμό των βρεφών με πρώιμο, χαμηλού βαθμού καρδιακό αποκλεισμό. Η χρήση φθοριούχων στεροειδών, δηλαδή της βηταμεθαζόνης ή της δεξαμεθαζόνης, που δεν μεταβολίζονται από τον πλακούντα, έχει αποδειχθεί ότι προλαμβάνει την εξέλιξη του AV αποκλεισμού πρώτου βαθμού σε πλήρη καρδιακό αποκλεισμό σε έμβρυα μητέρων με αντισώματα anti-Ro/SSA ή/και anti-La/SSB.<sup>55,56</sup>

Παρόλο που ο συγγενής πλήρης καρδιακός αποκλεισμός είναι καθολικά μη αναστρέψιμος αφού εμφανιστεί, ο μετεγχειρητικός AV αποκλεισμός μπορεί να είναι παροδικός ή επίμονος. Αν και παλαιότερες μελέτες συνιστούσαν αναμονή 10 έως 14 ημερών για την επιστροφή της AV αγωγής, πιο πρόσφατες αναφορές υποδεικνύουν ότι η AV αγωγή είναι απίθανο να επιστρέψει αν αυτό δεν έχει συμβεί μέχρι τις 7 έως 8 ημέρες. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την καθυστέρηση της εμφύτευσης βηματοδότη για 7 ημέρες από τη χειρουργική επέμβαση για να αξιολογηθεί η τυχόν επιστροφή της κολποκοιλιακής αγωγής.<sup>138</sup>

Μετά τον τοκετό, όλα τα νεογνά με πλήρη καρδιακό αποκλεισμό ή γνωστή έκθεση σε μητρικά αυτοαντισώματα χρήζουν ηλεκτροκαρδιογραφικής αξιολόγησης. Όλοι οι ασθενείς με υψηλού βαθμού AV αποκλεισμό δευτέρου βαθμού ή πλήρη AV αποκλεισμό θα χρειαστούν τελικά εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη. Με βάση τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας, της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Αμερικανικής Εταιρείας Καρδιακού Ρυθμού, οι τρέχουσες ενδείξεις κατηγορίας I (class I) για μόνιμη βηματοδότηση σε νεογνά με συγγενή πλήρη AV αποκλεισμό περιλαμβάνουν: (1) συγγενής AV αποκλεισμός τρίτου βαθμού με ρυθμό διαφυγής με ευρέα συμπλέγματα QRS, σύνθετη κοιλιακή εκτακτοσυστολική αρρυθμία ή κοιλιακή δυσλειτουργία, (2) συγγενής AV αποκλεισμός τρίτου βαθμού σε βρέφος με κοιλιακή συχνότητα μικρότερη από 55 παλμούς ανά λεπτό και (3) συγγενής AV αποκλεισμός τρίτου βαθμού με συγγενή καρδιοπάθεια και κοιλιακή συχνότητα μικρότερη από 70 παλμούς ανά λεπτό. Ένδειξη κατηγορίας IIb για εμφύτευση βηματοδότη έχουν τα ασυμπτωματικά νεογνά με συγγενή AV αποκλεισμό τρίτου βαθμού με ικανοποιητική συχνότητα, στενό σύμπλεγμα QRS και φυσιολογική καρδιακή λειτουργία.<sup>138</sup>

## Παράταση QT

Το διάστημα QT θεωρείται γενικά παρατεταμένο όταν υπερβαίνει τα 460 msec. Ωστόσο, είναι σημαντικό να διορθώνεται το διάστημα QT ανάλογα με την καρδιακή συχνότητα. Αυτό ονομάζεται QTc και μπορεί να υπολογιστεί με διάφορους μαθηματικούς τύπους, αλλά συχνότερα υπολογίζεται με τον τύπο του Bazett:

$$QTc = QT \text{ διάστημα} / \sqrt{(R - R \text{ διάστημα})}$$

όπου το διάστημα R-R είναι το διάστημα R-R που προηγείται του μετρούμενου διαστήματος QT. Παράταση του QTc ( $\geq 470$  msec) μπορεί να παρατηρηθεί μετά από εργώδη τοκετό, αλλά συνήθως υποχωρεί εντός 48 έως 72 ωρών.<sup>139</sup> Διαφορετικά, η παράταση του QTc συνήθως είτε οφείλεται στο γενετικό σύνδρομο μακρού QT είτε είναι φαρμακευτικής αιτιολογίας. Το QTc μπορεί επίσης να παραταθεί παρουσία υπασβεστιαϊμίας, υποκαλιαιμίας και υπομαγνησιαϊμίας. Υπάρχουν διάφορες μορφές του συνδρόμου μακρού QT, όπως το σύνδρομο Jervell-Lange-Nielsen, το σύνδρομο Romano-Ward και τα σύνδρομα μακρού QT 1 έως 8. Αυτά έχουν χαρτογραφηθεί σε διάφορους χρωμοσωμικούς τόπους (loci) και μπορούν να αφορούν ποικίλα γονίδια. Όλα κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο, εκτός από το σύνδρομο Jervell-Lange-Nielsen, το οποίο είναι αυτοσωμικό υπολειπόμενο. Ένα παρατεταμένο QTc θέτει τα νεογνά σε κίνδυνο για βραδυκαρδία, torsades de pointes, κοιλιακή ταχυκαρδία και αιφνίδιο θάνατο.

Η θεραπεία αποσκοπεί στην πρόληψη των αρρυθμιών που σχετίζονται με τα σύνδρομα μακρού QT. Τυχόν ηλεκτρολυτικές διαταραχές θα πρέπει να διορθώνονται και να διακόπτονται, αν είναι δυνατόν, όλα τα φάρμακα που παρατείνουν το QTc. Ένας ενημερωμένος κατάλογος των φαρμάκων που παρατείνουν το QTc μπορεί να βρεθεί στη διεύθυνση του διαδικτύου [www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org). Η ασύγχρονη καρδιομετατροπή (καρδιοανάταξη) και το μαγνήσιο είναι χρήσιμα για τη θεραπεία των torsades de pointes, αν και μετά από καρδιομετατροπή μπορεί να παρατηρηθεί υποτροπή της αρρυθμίας. Ακρογωνιαίοι λίθοι της θεραπείας για τους ασθενείς με σύνδρομο μακρού QT είναι οι β-αποκλειστές. Οι εμφυτεύσιμοι καρδιακοί απινιδωτές έχουν επίσης πιθανώς ένδειξη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και σε εκείνους που εμφανίζουν torsades de pointes παρά τη θεραπεία με β-αναστολείς.

## Ταχυκαρδία στενού συμπλέγματος QRS

### Φλεβοκομβική ταχυκαρδία

Η φλεβοκομβική ταχυκαρδία είναι μια φυσιολογική παραλλαγή στα νεογνά και τα παιδιά. Στα νεογνά, μπορεί να είναι δύσκολο να διακριθεί από τις αρρυθμίες λόγω της ικανότητας του νεογνικού συστήματος αγωγής να άγει φυσιολογικά με συχνότητες άνω των 230 παλμών ανά λεπτό. Ως εκ τούτου, είναι επιτακτική ανάγκη να δι-

αφοροποιείται από μια αρρυθμία πριν από την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας. Η φλεβοκομβική ταχυκαρδία μπορεί να συνοδεύει οποιαδήποτε κατάσταση απαιτεί αυξημένη καρδιακή παροχή. Στο νεογνό, αυτό μπορεί να περιλαμβάνει πόνο, πυρετό, λοίμωξη, αναιμία, στερητικό σύνδρομο οπιούχων, υπερθυρεοειδισμό, αφυδάτωση και ενδεχομένως ορισμένα φάρμακα. Η θεραπεία πρέπει να στοχεύει την υποκείμενη αιτία.

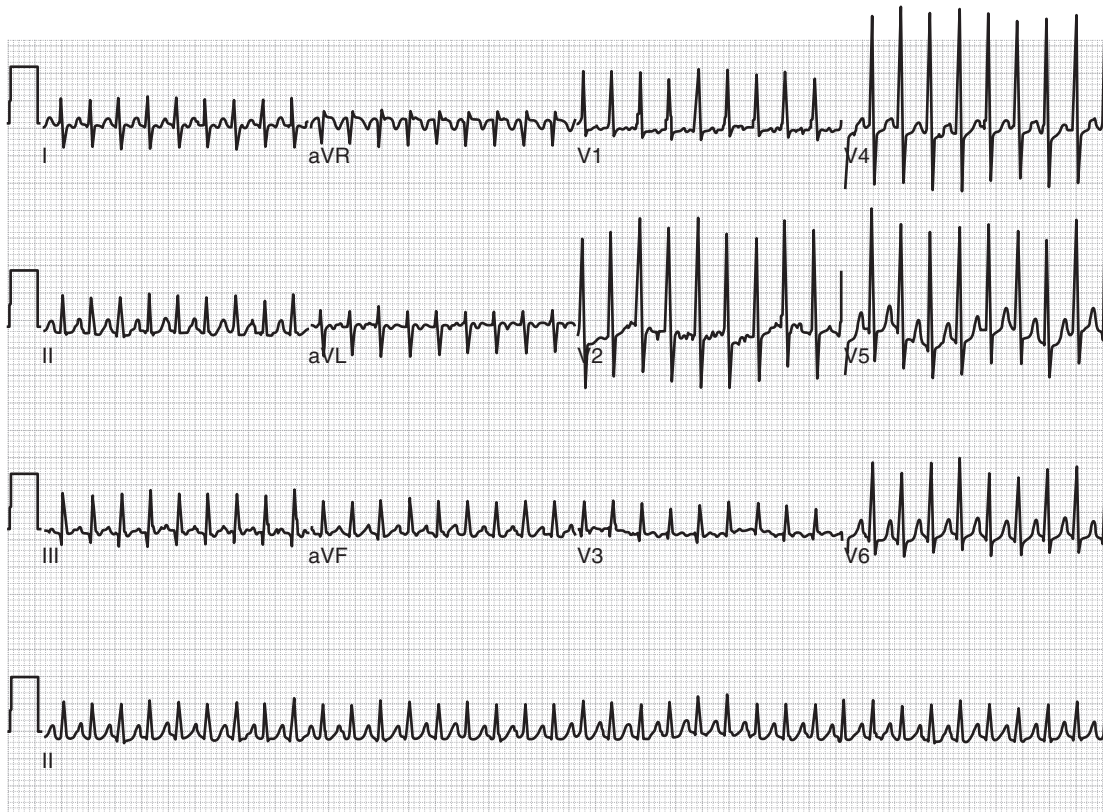
### Υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες

**Κολποκοιλιακή ταχυκαρδία επανεισόδου.** Η υπερκοιλιακή ταχυκαρδία είναι ένας γενικός όρος που περιλαμβάνει πολλαπλές διακριτές ηλεκτροφυσιολογικές ταχυαρρυθμίες, δύο από τις οποίες είναι η κολποκοιλιακή ταχυκαρδία επανεισόδου (AV reentrant tachycardia, AVRT) και η ταχυκαρδία επανεισόδου στον κολποκοιλιακό κόμβο, η οποία είναι ασυνήθιστη στη νεογνική περίοδο.

Η AVRT είναι η συχνότερη αιτία ταχυκαρδίας στη νεογνική περίοδο και το πιθανότερο αίτιο παθολογικής υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας (supraventricular tachycardia, SVT) στη MENN. Η AVRT χαρακτηρίζεται από αιφνίδια έναρξη και τερματισμό, τυπικά φυσιολογικά συμπλέγματα QRS και σταθερό μήκος κύκλου (διάστημα R-R). Το κύμα P συνήθως αναγνωρίζεται μετά το σύμπλεγμα QRS, αλλά μπορεί να είναι κρυμμένο μέσα στο κύμα T. Συνήθως έχει ανάδρομη μορφολογία (αρνητική στις απαγωγές II και aVF) (Εικ. 14.27). Παρουσία αποκλεισμού σκέλους ή όταν χρησιμοποιείται ένα παραπληρωματικό δεμάτιο ως το ορθόδρομο σκέλος του κυκλώματος επανεισόδου, το QRS μπορεί να είναι παρατεταμένο (αλλόδρομη αγωγή) και μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολο να διαχωριστεί από την κοιλιακή ταχυκαρδία. Συνήθως υπάρχει AV σχέση 1:1. Η AVRT παρατηρείται συνήθως σε μια δομικά φυσιολογική καρδιά, αλλά μπορεί να σχετίζεται με ανωμαλία Ebstein της τριγλώχινας βαλβίδας, συγγενώς διορθωμένη TGA και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Η AVRT που διαρκεί μικρά χρονικά διαστήματα γίνεται συνήθως καλά ανεκτή από το νεογνό. Τα νεογνά μπορεί να είναι σχετικά ασυμπτωματικά έως ότου η παρατεταμένη ταχυκαρδία οδηγήσει σε έκπτωση της κοιλιακής λειτουργίας. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ψηλαφητή ταχυκαρδία, ευερεθιστότητα, ταχύπνοια, φτωχή σίτιση, εφίδρωση κατά την σίτιση και αναπνευστική δυσχέρεια. Όταν υπάρχει έκπτωση της κοιλιακής λειτουργίας, αυτή συνήθως βελτιώνεται με την κατάλληλη θεραπεία της αρρυθμίας.

Η AVRT μπορεί να τερματιστεί με διάφορους τρόπους. Στον αιμοδυναμικά σταθερό ασθενή με AVRT μπορούν να επιχειρηθούν βαγοτονικοί χειρισμοί. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει την εφαρμογή πάγου στο πρόσωπο για 20 έως 30 δευτερόλεπτα ώστε να προκληθεί το αντανακλαστικό της κατάδυσης, την πρόκληση τάσης προς έμετο ή την εισαγωγή ενός πρωκτικού θερμομέτρου. Πρέπει να αποφεύγεται η εφαρμογή πίεσης πάνω από το μάτι ή τον

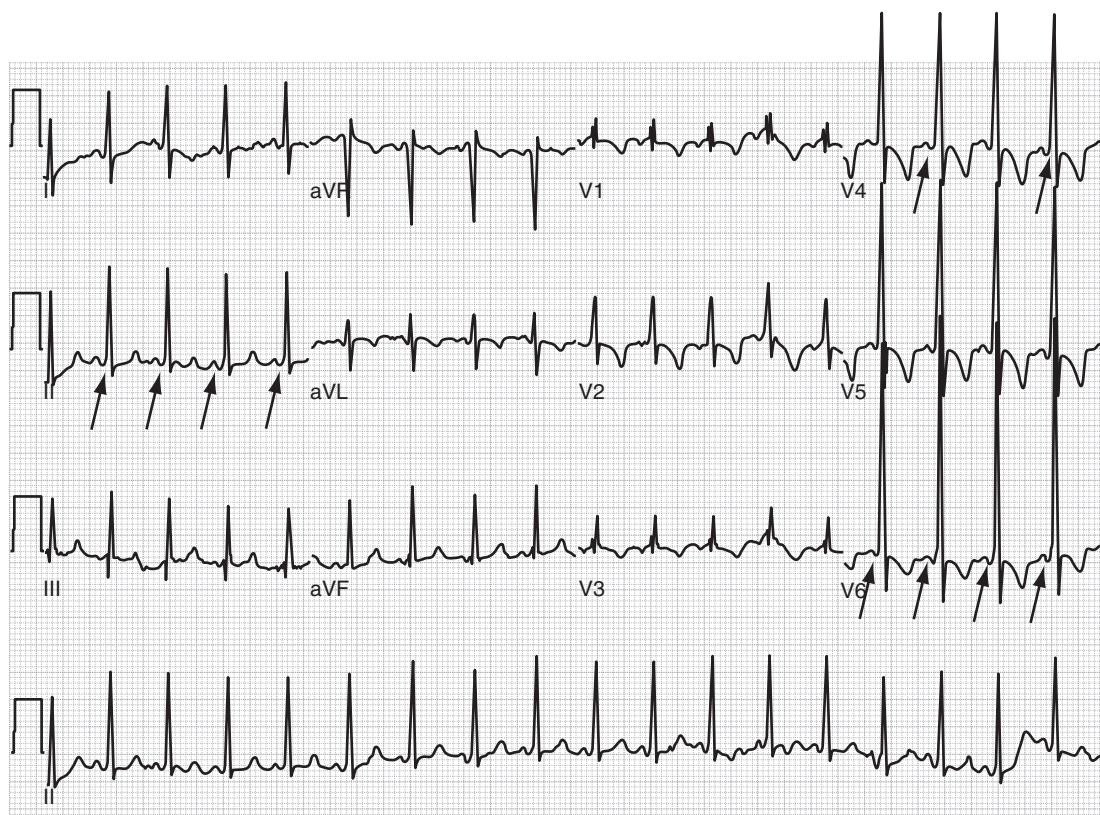


**Εικ. 14.27** Κολποκοιλιακή ταχυκαρδία επανεισόδου (υπερκοιλιακή ταχυκαρδία) σε άρρεν βρέφος ηλικίας 4 εβδομάδων. Ο ασθενής παρουσίασε εκδηλώσεις μειωμένης καρδιακής παροχής κατά τις προηγούμενες 24 ώρες και διαπιστώθηκε ήπια δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας στο υπερηχοκαρδιογράφημα. Σημειώστε ότι τα ανάδρομα κύματα P είναι δύσκολο να διακριθούν και είναι κρυμμένα πίσω από τα κύματα T.

καρωτιδικό κόλπο, καθώς το πρώτο μπορεί να οδηγήσει σε αποκόλληση του αμιβληστροειδούς και το δεύτερο μπορεί να οδηγήσει σε ομόπλευρη απόφραξη της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Όλοι αυτοί οι χειρισμοί αυξάνουν τον τόνο του πνευμονογαστρικού, με αποτέλεσμα τη μείωση της αγωγής στον AV κόμβο. Σε περίπτωση που οι ελιγμοί αυτοί είναι ανεπιτυχείς, μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια αδενοσίνη σε δόση εφόδου (bolus), καθώς αυτό έχει ως αποτέλεσμα τον αποκλεισμό της αγωγής του AV κόμβου. Η αρχική δόση αδενοσίνης είναι 100 mcg/kg, με επόμενες δόσεις 200 mcg/kg και 400 mcg/kg. Είναι σημαντικό αμέσως μετά την ταχεία ενδοφλέβια δόση bolus να ακολουθήσει μια επαρκής έκπλυση με φυσιολογικό ορό, ώστε να διασφαλιστεί ότι το φάρμακο θα φτάσει γρήγορα στην κεντρική κυκλοφορία, δεδομένου και του βραχέος χρόνου ημιζωής της αδενοσίνης. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την απευθείας εισαγωγή και των δύο συριγγίων στο ίδιο άκρο του φλεβοκαθετήρα ή με τη χρήση τρίαυλης στρόφιγγας (3 way). Συνήθης αιτία αποτυχίας της αδενοσίνης να τερματίσει την SVT είναι η τεχνικά ανεπαρκής χορήγηση. Είναι εξίσου σημαντικό να καταγράφεται ο καρδιακός ρυθμός καθ' όλη τη διάρκεια

της χορήγησης της αδενοσίνης. Αυτό επιτρέπει την αξιολόγηση του υποκείμενου κολπικού ρυθμού, καθώς και του μηχανισμού επανέναρξης της αρρυθμίας, εάν αυτή συμβεί. Εάν η αρχική δόση αδενοσίνης μετατρέψει επιτυχώς την AVRT σε φλεβοκομβικό ρυθμό, αλλά η αρρυθμία επανεμφανίζεται, οι πρόσθετες δόσεις αδενοσίνης σε κλιμακούμενες δόσεις είναι απίθανο να οδηγήσουν σε διατηρήσιμο φλεβοκομβικό ρυθμό και απαιτείται πρόσθετη αντιαρρυθμική φαρμακευτική αγωγή. Η ταχυκαρδία μπορεί επίσης να τερματιστεί με κολπική βηματοδότηση υπερκέρρασης. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την εισαγωγή ενός διοισοφάγειου καθετήρα βηματοδότησης και την κολπική βηματοδότηση με συχνότητα 10% υψηλότερη από τη συχνότητα της SVT για περίπου 20 δευτερόλεπτα. Σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς, θα πρέπει να εφαρμόζεται άμεσα συγχρονισμένη καρδιομετατροπή για τον τερματισμό της αρρυθμίας.

Υπάρχουν πολλές διαθέσιμες θεραπείες για την AVRT. Οι τρέχουσες θεραπείες πρώτης γραμμής για την AVRT περιλαμβάνουν τη διγοξίνη και τους β-αναστολείς, όπως η προπρανολόλη. Η διγοξίνη θα πρέπει να αποφεύγεται σε νεογνά με σύνδρομο WPW, καθώς μπορεί να ενισχύσει



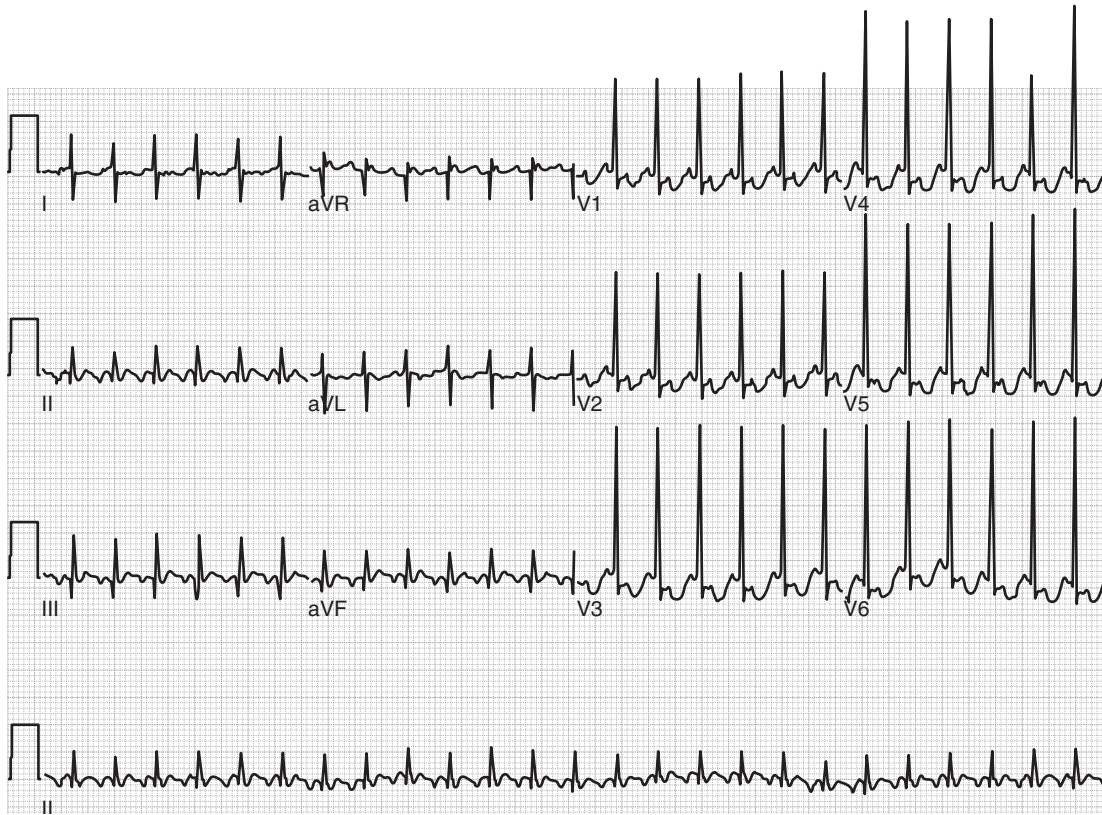
**Εικ. 14.28** Σύνδρομο Wolff-Parkinson-White. Στον ασθενή από την Εικ. 14.25 διαπιστώθηκε προδιέγερση (συμπαγή μαύρα βέλη) στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας, μετά από την ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό με τη χορήγηση αδενοσίνης.

την αγωγή κατά μήκος της παραπληρωματικής οδού μειώνοντας την ανερεθιστότητά της, με αποτέλεσμα κοιλιακές αρρυθμίες.<sup>140-142</sup> Σε περίπτωση που η διγοξίνη ή/και η προπρανολόλη δεν αποδώσουν, έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία η φλεκαϊνίδη, η αμιωδαρόνη και η σοταλόλη.<sup>143</sup> Καθώς αυξάνονται οι αντιαρρυθμικές ιδιότητες, αυξάνονται και οι παρενέργειες, οπότε απαιτείται πρόσθετη παρακολούθηση. Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου πρέπει να αποφεύγονται στα νεογνά λόγω αναφορών αιμοδυναμικής κατέρρευσης μετά τη χορήγησή τους. Μόνο σε ακραίες περιπτώσεις είναι απαραίτητη η ενδοκαρδιακή ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και η κατάλυση της παραπληρωματικής οδού. Η πρόγνωση για τα νεογνά με AVRT είναι εξαιρετική και τα περισσότερα δεν χρειάζονται περαιτέρω θεραπεία μετά την ηλικία των 6 έως 12 μηνών.

Μετά την ανάταξη της SVT σε φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό, θα πρέπει να λαμβάνεται ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας για την αναζήτηση ενδείξεων κοιλιακής προδιέγερσης, που εκδηλώνεται στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ως κύμα δέλτα. Αυτό αναφέρεται ως σύνδρομο WPW (Εικ. 14.28). Αυτό είναι σημαντικό για τις αρχικές αποφάσεις ιατρικής διαχείρισης, όπως περιγράφηκε προηγουμένως. Ο επιπολασμός του συνδρόμου WPW είναι 0,4 έως 1 ανά 1000 βρέφη και παιδιά. Στο

60% των περιπτώσεων θα εκδηλωθεί πριν από την ηλικία των 2 μηνών.<sup>144</sup> Παρόλο που οι ασθενείς που εκδηλώνουν σύνδρομο WPW κατά τη νεογνική περίοδο και τη βρεφική ηλικία έχουν 60% έως 90% πιθανότητα αυτό να υποχωρήσει αυτόματα κατά τον πρώτο χρόνο ζωής, το ένα τρίτο θα επανεμφανίσει τα συμπτώματα κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής, τυπικά γύρω στην ηλικία των 4 έως 6 ετών.<sup>123</sup> Οι ασθενείς που εκδηλώνουν σύνδρομο WPW θα πρέπει να υποβάλλονται σε διαγνωστικά υπερηχοκαρδιογραφήματα για να αποκλειστεί η ύπαρξη σχετιζόμενης συγγενούς καρδιοπάθειας.

**Εμμένουσα κομβική παλίνδρομη ταχυκαρδία.** Η εμμένουσα κομβική παλίνδρομη ταχυκαρδία (persistent junctional reciprocating tachycardia PJRT) είναι μια σχετικά σπάνια μορφή ταχυκαρδίας επανεισόδου. Πρόκειται για μια αδιάκοπη ταχυκαρδία με ορθόδρομη (προς τα εμπρός) αγωγή μέσω του AV κόμβου και αντίδρομη (προς τα πίσω) αγωγή μέσω μιας παραπληρωματικής οδού με βραδεία και φθίνουσα (decremental) αγωγή.<sup>145</sup> Αυτή η αρρυθμία μπορεί να παρουσιαστεί ενδομήτρια, κατά τη νεογνική περίοδο, κατά την παιδική ηλικία ή κατά την ενήλικη ζωή σε πιο αργές μορφές PJRT. Σε βάθος χρόνου, η αδιάκοπη ταχυκαρδία μπορεί να οδηγήσει σε ταχυμοκαρδιοπάθεια, αν και αυτό είναι αναστρέψιμο με



**Εικ. 14.29** Κολπικός περυσισμός με κολποκοιλιακή αγωγή 2:1 σε παιδί ηλικίας 1 ημέρας. Σημειώστε τα πριονωτά περυσικά κύματα, πιο εμφανή στην απαγωγή II, με συχνότητα περίπου 380 παλμών ανά λεπτό και κοιλιακή συχνότητα περίπου 190 παλμών ανά λεπτό.

τον έλεγχο της συχνότητας. Τα βρέφη με μυοκαρδιοπάθεια μπορεί να εκδηλώσουν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Κατά τη διάρκεια των επεισοδίων PJRT, το κύμα P είναι χαρακτηριστικά ανεστραμμένο στις κατώτερες απαγωγές, αλλά μπορεί να είναι φυσιολογικό κατά τη διάρκεια των σύντομων περιόδων φλεβοκομβικού ρυθμού. Αυτές οι περιόδους φλεβοκομβικού ρυθμού δεν ξεπερνούν σε διάρκεια συνήθως τους λίγους παλμούς. Λόγω του κινδύνου μυοκαρδιοπάθειας από την ταχυκαρδία, θα πρέπει να ξεκινήσει επιθετική θεραπεία για την PJRT. Οι β-αναστολείς έχουν χρησιμοποιηθεί με κάποια επιτυχία, αλλά μπορεί να αποδειχθούν ανεπαρκείς. Έχουν αναφερθεί ποσοστά επιτυχίας της τάξης του 80% με τη χρήση αμιωδαρόνης και βεραπαμίλης για την καταστολή της αρρυθμίας.<sup>146</sup> Η PJRT μπορεί επίσης να υποχωρήσει αυτόματα, αν και όχι τόσο συχνά όσο η AVRT. Οι Vaksman et al διαπίστωσαν αυτόματα υποχώρηση στο 22% της κοόρτης τους και στο 25% των ασθενών ηλικίας μικρότερης του 1 έτους. Δυστυχώς, το εύρος τιμών της ηλικίας υποχώρησης της ταχυκαρδίας ήταν από 2 μήνες έως 16 έτη, με διάμεση τιμή τα 5,4 έτη.<sup>146</sup>

**Έκτοπη/χαοτική κολπική ταχυκαρδία.** Η έκτοπη κολπική ταχυκαρδία (ectopic atrial tachycardia, EAT) είναι μια πρωτοπαθής κολπική ταχυκαρδία που πυροδοτεί-

ται από εντοπισμένες αυτοματικές εστίες (automatic foci) στους κόλπους. Αυτή αντιπροσωπεύει το 5% έως 20% των SVT στην παιδιατρική και μπορεί να εκδηλώνεται με παροξυσμική ή μόνιμη μορφή.<sup>143,147</sup> Σε αυτήν την περίπτωση δεν υπάρχει κύκλωμα επανεισόδου. Η EAT είναι συνήθως χρόνια και αδιάκοπη. Η ταχυκαρδία τείνει να έχει σταδιακή έναρξη και υποχώρηση, σε αντίθεση με την απότομη έναρξη και διακοπή των ταχυκαρδιών επανεισόδου. Η EAT εκδηλώνεται συνήθως με καρδιακές συχνότητες στο ανώτερο όριο του φυσιολογικού για την ηλικία ή λίγο πάνω από αυτό. Ωστόσο, η καρδιακή συχνότητα είναι συχνά υψηλότερη από το αναμενόμενο και υπάρχει υπερβολική απόκριση στην άσκηση.<sup>139</sup> Η EAT μπορεί να διακριθεί από τη φλεβοκομβική ταχυκαρδία από την παθολογική μορφολογία των κυμάτων P στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Η μόνιμη μορφή μπορεί συχνά να οδηγήσει σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Διαφορετικά, τα συμπτώματα μπορεί να είναι πολύ ήπια και ο κλινικός ιατρός πρέπει να έχει υψηλό δείκτη υποψίας για να τη διαγνώσει. Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας Ic (προπαφαινόνη και φλεκαϊνίδη) και κατηγορίας III (σοταλόλη, αμιωδαρόνη) έχουν δείχθει σε πολλαπλές μελέτες ότι επιτυγχάνουν αποτελεσματικό έλεγχο του ρυθμού.<sup>148-151</sup> Σε περίπτωση αποτυχίας της φαρμακευτικής αγωγής, η

κατάλυση με καθετήρα της αυτοματικής εστίας αποτελεί θεραπευτική επιλογή. Σύμφωνα με παλαιότερες μελέτες, η EAT έχει 75% έως 95% πιθανότητα αυτόματης υποχώρησης κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής.<sup>148</sup> Μια μελέτη εξέτασε ειδικά τους ασθενείς που διαγνώστηκαν με EAT πριν από την ηλικία των 3 ετών (εύρος τιμών ηλικίας 1 ημέρα έως 2 έτη, διάμεση τιμή 7 ημέρες) και διαπίστωσε ότι στο 78% των ασθενών αυτής της ομάδας παρατηρήθηκε αυτόματη υποχώρηση.<sup>152</sup>

Η χαοτική κολπική ταχυκαρδία ορίζεται ως κολπική ταχυκαρδία με τουλάχιστον τρεις μορφολογίες κυμάτων P. Οι συχνότητες της ταχυκαρδίας ποικίλλουν σημαντικά, με ακανόνιστα διαστήματα P-P. Η χαοτική κολπική ταχυκαρδία δεν σχετίζεται συνήθως με συγγενή καρδιοπάθεια. Ωστόσο, έχει συσχετιστεί συχνά με αναπνευστική νόσο, ιδίως με βρογχιολίτιδα από τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό.<sup>153,154</sup> Όπως συμβαίνει και με την EAT, η παρατεταμένη αρρυθμία μπορεί να οδηγήσει σε έκπτωση της καρδιακής λειτουργίας. Οι θεραπευτικές επιλογές είναι παρόμοιες με εκείνες της EAT.

**Κολπικός πτερυγισμός.** Ο κολπικός πτερυγισμός είναι ασυνήθιστος στη νεογνική περίοδο και αντιπροσωπεύει περίπου το 3% των νεογνικών αρρυθμιών.<sup>155</sup> Προκαλείται από ένα κύκλωμα μακροεπανεισόδου εντός του κολπικού μυοκαρδίου. Ο κολπικός πτερυγισμός χαρακτηρίζεται από ρυθμική, ταχεία κολπική ταχυκαρδία με πριονωτά πτερυγικά κύματα (Εικ. 14.29). Αυτά συνήθως είναι καλύτερα ορατά στις κατώτερες απαγωγές και τείνουν να έχουν κολπική συχνότητα 300 έως 600 παλμούς ανά λεπτό. Συνήθως υπάρχει κολποκοιλιακός (AV) αποκλεισμός 2:1 και επομένως το διάστημα R-R αποτελεί ακέραια υποδιαίρεση της κολπικής συχνότητας (π.χ. στην αγωγή 2:1 η κοιλιακή συχνότητα είναι η μισή της κολπικής). Ωστόσο, η αγωγή μπορεί να ποικίλλει. Στη νεογνική του μορφή, ο κολπικός πτερυγισμός τυπικά δεν σχετίζεται με συγγενή καρδιοπάθεια, αλλά σε μία μελέτη παρατηρήθηκε σε συνδυασμό με ASD (έλλειμμα κολπικού διαφράγματος).<sup>156</sup> Όπως συμβαίνει και με άλλες ταχυαρρυθμίες, τα νεογνά που εμφανίζουν κολπικό πτερυγισμό για παρατεταμένες χρονικές περιόδους μπορεί να εκδηλώσουν έκπτωση της κοιλιακής λειτουργίας. Η αυτόματη ανάταξη σε φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό σε νεογνά με κολπικό πτερυγισμό είναι συχνή και συμβαίνει σχεδόν στο 25% των ασθενών. Για τις περιπτώσεις που δεν συμβαίνει αυτόματη μετατροπή σε φλεβοκομβικό ρυθμό, η καρδιομετατροπή με συνεχές ρεύμα (direct current, DC) και η διωσοφάγεια βηματοδότηση είναι αποτελεσματικές για την ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Παλαιότερα, η διγοξίνη ήταν το αντιαρρυθμικό φάρμακο εκλογής, αλλά η αξία της έχει αμφισβητηθεί λόγω της ευρείας διακύμανσης του χρόνου που μεσολαβεί μεταξύ της έναρξης της θεραπείας με διγοξίνη και της ανάταξης του ρυθμού σε φλεβοκομβικό.<sup>156,157</sup> Δεδομένης της πιθανότητας αυτόματης ανάταξης, είναι λογικό να παρακολουθείται το ασυμπτωματικό νεογνό

για μια περίοδο αρκετών ωρών, αλλά η καρδιομετατροπή πρέπει να είναι η θεραπεία εκλογής στα συμπτωματικά νεογνά. Καθώς ο κολπικός πτερυγισμός είναι μια αυτοπεριοριζόμενη διαδικασία, με χαμηλό κίνδυνο υποτροπής αφού εγκατασταθεί ο φλεβοκομβικός ρυθμός, μπορεί να μην απαιτείται περαιτέρω αντιαρρυθμική φαρμακευτική αγωγή μετά την αρχική καρδιομετατροπή.

**Έκτοπη κομβική ταχυκαρδία.** Η έκτοπη κομβική ταχυκαρδία (junctional ectopic tachycardia, JET) είναι μια ασυνήθιστη, στενού συμπλέγματος αυτοματική ταχυκαρδία που πυροδοτείται από μια εστία μέσα ή κοντά στον AV κόμβο και συνήθως παρατηρείται στην πρόωμη μετεγχειρητική περίοδο σε βρέφη και παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες. Ωστόσο, υπάρχει και συγγενής μορφή της JET που μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη χειρουργική επέμβαση. Η JET χαρακτηρίζεται από μια στενού συμπλέγματος ταχυκαρδία με συχνότητα τυπικά 180 έως 240 παλμών ανά λεπτό, με AV διαχωρισμό και βραδύτερο κολπικό ρυθμό.<sup>158</sup> Οι κατάλληλα χρονισμένοι κολπικοί παλμοί άγονται κανονικά μέσω του AV κόμβου, κάτι που μπορεί να αποτελέσει σημαντικό στοιχείο για τη διάγνωση. Μπορεί να χρειαστεί διωσοφάγιο κολπικό ηλεκτροκαρδιογράφημα για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Σε μετεγχειρητικούς ασθενείς με JET, το κολπικό ηλεκτροκαρδιογράφημα μπορεί συχνά να ληφθεί από προσωρινά καλώδια κολπικής βηματοδότησης. Η συγγενής, μη σχετιζόμενη με χειρουργικές επεμβάσεις JET μπορεί να εκδηλωθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά όταν εμφανίζεται κατά τους πρώτους 6 μήνες της ζωής, σχετίζεται με θνησιμότητα 4%.<sup>159</sup> Η αιτιολογία της συγγενούς JET είναι ελάχιστα κατανοητή, αλλά η μετεγχειρητική JET θεωρείται ότι είναι επακόλουθο του χειρουργικού τραύματος. Οι αιμοδυναμικές συνέπειες της JET απαιτούν επιθετική θεραπεία. Η JET είναι ανθεκτική στη βηματοδότηση με υπερκέρωση, στην καρδιοανάταξη με DC και στην αδενοσίνη. Τα αντιαρρυθμικά της κατηγορίας III, ιδίως η αμιωδαρόνη, έχουν αποδειχθεί σχετικά επιτυχή στον έλεγχο του ρυθμού. Η πρόσθετη διαχείριση θα πρέπει να επικεντρώνεται στη διακοπή όταν είναι δυνατόν τυχόν χορηγούμενων ινότροπων παραγόντων και στη μέτρια ψύξη. Μια μελέτη κατέδειξε ότι η θεραπευτική υποθερμία οδήγησε σε σημαντική μείωση της καρδιακής συχνότητας στην JET και επακόλουθη αποκατάσταση του κολποκοιλιακού (AV) συγχρονισμού, είτε μέσω της ανάκτησης του φλεβοκομβικού ρυθμού είτε μέσω της δυνατότητας επιτυχούς κολπικής βηματοδότησης με συχνότητα πάνω από αυτήν της JET.<sup>160</sup> Σε ασθενείς με επίμονη JET ή αποτυχία της αμιωδαρόνης, είναι λογικό να επιχειρηθεί είτε η κατάλυση με ραδιοσυχνότητα είτε η κρυοκατάλυση της αυτοματικής εστίας. Και οι δύο μέθοδοι έχουν παρόμοια ποσοστά επιτυχίας (82%-85%) και ποσοστά υποτροπής (13%-14%).<sup>159</sup> Αυτές οι διαδικασίες μπορεί να οδηγήσουν σε ακούσιο υψηλού βαθμού δευτέρου βαθμού ή πλήρη

καρδιακό αποκλεισμό, που να καθιστά αναγκαία την εμφύτευση βηματοδότη.

## Ταχυκαρδία ευρέων συμπλεγμάτων QRS

### Επιταχυνόμενος ιδιοκοιλιακός ρυθμός

Πρόκειται για μια καλοήγητη αρρυθμία που παρατηρείται περιστασιακά κατά τη νεογνική περίοδο. Χαρακτηρίζεται από ταχυκαρδία ευρέων συμπλεγμάτων με συχνότητα όχι περισσότερο από 20% πάνω από τον προηγούμενο φλεβοκομβικό ρυθμό. Οι περισσότερες από αυτές τις συχνότητες δεν θα υπερβαίνουν τους 200 παλμούς ανά λεπτό. Το QRS θα είναι παρατεταμένο πάνω από το ανώτερο όριο του φυσιολογικού για την ηλικία και συνήθως έχει μορφολογία δεματίου αριστερού σκέλους (left bundle branch morphology, LBBB). Συνήθως παρατηρούνται συστολές εκ συγχωνεύσεως (fusion beats) κατά την έναρξη και τον τερματισμό του επιταχυνόμενου ιδιοκοιλιακού ρυθμού, λόγω της παρόμοιας συχνότητας με τον φλεβοκομβικό ρυθμό. Δεν υπάρχει συσχέτιση με συγγενή καρδιοπάθεια και δεν οδηγεί σε αιμοδυναμική αστάθεια. Δεν απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση ή θεραπεία.

### Κοιλιακή ταχυκαρδία

Η κοιλιακή ταχυκαρδία (ventricular tachycardia, VT) ορίζεται ως τρεις ή περισσότεροι διαδοχικοί κοιλιακοί παλμοί που συμβαίνουν με συχνότητα που υπερβαίνει κατά τουλάχιστον 20% την προηγούμενη φλεβοκομβική συχνότητα (Εικ. 14.30). Η VT είναι μια ταχυκαρδία ευρέων συμπλεγμάτων QRS, αλλά είναι σημαντικό να διαφοροδιαγιγνώσκεται η VT από την αγόμενη με αλλοδρομία SVT, είτε λόγω συχνοεξαρτώμενου αποκλεισμού σκέλους είτε λόγω ορθόδρομης αγωγής κατά μήκος μιας παραπληρωματικής οδού, όπως συμβαίνει στο σύνδρομο WPW. Η VT μπορεί να διακριθεί μέσω της παρουσίας συστολών εκ συγχωνεύσεως, AV διαχωρισμού και μορφολογίας παρόμοιας με τις PVCs. Δυστυχώς, τα νεογνά και τα βρέφη τείνουν να έχουν παλίνδρομη αγωγή 1:1. Αυτό σημαίνει ότι AV διαχωρισμός μπορεί να μην παρατηρηθεί στη διάρκεια της VT σε αυτόν τον πληθυσμό. Η VT μπορεί να είναι μονόμορφη (μία μόνο μορφολογία) ή πολύμορφη (περισσότερες από μία μορφολογίες), όπως η torsades de pointes. Μπορεί επίσης να είναι μη εμμένουσα, διάρκειας μεταξύ 3 και 30 παλμών, ή εμμένουσα, διάρκειας άνω των 30 παλμών. Η VT μπορεί να εκφυλιστεί σε κοιλιακή μαρμαρυγή εάν αφηθεί χωρίς θεραπεία.

Η παρουσία VT απαιτεί ενδελεχή αξιολόγηση για πιθανά αίτια. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, μυοκαρδίτιδα, μυοκαρδιοπάθεια, όγκους (συμπεριλαμβανομένου του αμαρτώματος και των ραβδομυώματων), έμφραγμα του μυοκαρδίου (οφειλόμενο σε ανώμαλη έκφυση της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας από την πνευμονική αρτηρία, χρήση κοκαΐνης από τη μητέρα ή θρομβοεμβολή), ηλεκτρολυτικές διαταραχές, μεταβολι-

κές διαταραχές, δηλητηρίαση από φάρμακα και σύνδρομο μακρού QT. Η αρχική αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει ηλεκτροκαρδιογράφημα, ηχοκαρδιογράφημα και ενδεχομένως μαγνητική τομογραφία καρδιάς, η οποία μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση καρδιακών όγκων που δεν φαίνονται με το ηχοκαρδιογράφημα.

Η μορφολογία της VT μπορεί επίσης να δώσει ενδείξεις για την υποκείμενη διάγνωση. Η πολύμορφη VT τείνει να εμφανίζεται σε μυοκαρδίτιδα και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η αδιάκοπη VT, που ορίζεται ως VT που διαρκεί περισσότερο από το 10% μιας 24ωρης περιόδου, συχνά σχετίζεται με μυοκαρδίτιδα και αμαρτώματα.<sup>161</sup>

Σε ασθενείς με εμμένουσα VT και αιμοδυναμική αστάθεια, η συγχρονισμένη καρδιομετατροπή με DC είναι η θεραπεία εκλογής. Σε ασθενείς που παραμένουν αιμοδυναμικά σταθεροί, η αρχική αντιμετώπιση μπορεί να συνίσταται σε ενδοφλέβια προκαϊναμίδη ή λιδοκαΐνη, αλλά η φαρμακολογική θεραπεία συνήθως ξεκινά μετά τη ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Σε ασθενείς με ασυμπτωματική, μη εμμένουσα VT, χωρίς υποκείμενη αιτιολογία και με δομικά φυσιολογική καρδιά, αναμένεται αυτόματη υποχώρηση και, επομένως, μπορεί να μην υπάρχει ένδειξη για περαιτέρω θεραπεία μετά την ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό.<sup>162</sup> Για την εμμένουσα, αδιάκοπη ή πολύ υψηλής συχνότητας μη εμμένουσα VT, έχουν χρησιμοποιηθεί αντιαρρυθμικά φάρμακα των κατηγοριών I, II και III με άλλοτε άλλου βαθμού επιτυχία. Η εμφύτευση μόνιμου απινιδωτή δεν ενδείκνυται συνήθως στη νεογνική περίοδο.

Οι αρρυθμίες αποτελούν συχνό πρόβλημα στη νεογνική περίοδο. Πέραν από την AVRT, που είναι η πιο συχνά απαντώμενη αρρυθμία, οι περισσότερες άλλες μορφές SVT και VT είναι σπάνιες. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα παραμένει ζωτικής σημασίας για την ακριβή διάγνωση και τη σωστή θεραπευτική παρέμβαση. Η ηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση έχει ένδειξη σε όλες τις νεογνικές αρρυθμίες, αλλά οι περισσότερες δεν σχετίζονται με συγγενή καρδιοπάθεια. Τέλος, αν και ορισμένες νεογνικές αρρυθμίες, όπως η PJRT και η αδιάκοπη VT, μπορεί να είναι ανθεκτικές στη θεραπεία, οι περισσότερες ανταποκρίνονται στα αντιαρρυθμικά φάρμακα και «υποχωρούν αυτόματα» κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής.

## Πρακτικές υποδείξεις

Όλα τα ακόλουθα στοιχεία θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με πρόσθετα δεδομένα για τη διάγνωση της καρδιακής νόσου. Η επάρκεια της συστηματικής αιμάτωσης, η αρτηριακή πίεση του οξυγόνου και τα αποτελέσματα της καρδιακής εξέτασης θα πρέπει να αξιολογούνται σε συνδυασμό με το μέγεθος της καρδιάς, το αναπνευστικό μοτίβο και άλλα ευρήματα για να οδηγηθεί κανείς στη διάγνωση.

1. Οι καρδιακοί ήχοι είναι συνήθως παθολογικοί στα νεογνά με σοβαρή συγγενή καρδιοπάθεια. Ένας μο-



**Εικ. 14.30** Κοιλιακή ταχυκαρδία με συχνότητα 140 παλμών ανά λεπτό. Σημειώστε την αλλαγή στη μορφολογία του QRS σε σύγκριση με τους φλεβοκομβικούς παλμούς.

νήρης S2 μετά τις πρώτες 12 ώρες συχνά υποδεικνύει καρδιακή νόσο, αν και υπό ταχείς καρδιακές συχνότητες, αυτό μπορεί να είναι δύσκολο να γίνει αντιληπτό. Ένας ευρέα διχασμένος S2 είναι πάντα παθολογικός και υποδηλώνει TAPVR. Η παρουσία ενός συστολικού πνευμονικού κλικ εξώθησης μπορεί να είναι φυσιολογική τις πρώτες ώρες, αλλά μετά από αυτό, οποιοδήποτε συστολικό κλικ εξώθησης είναι παθολογικό, υποδεικνύοντας παθολογική πνευμονική ή αορτική βαλβίδα, διευρυμένη πνευμονική αρτηρία ή αορτή ή κοινό αρτηριακό κορμό. Εάν το βρέφος έχει πνευμονοπάθεια χωρίς συγγενή καρδιοπάθεια και έχει στενά διχασμένο ή μονήρη S2, τότε αναμένεται υψηλή PVR.

2. Η ορατή κεντρική κυάνωση στην πρώιμη νεογνική περίοδο υποδηλώνει συνήθως πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση οξυγόνου. Ακόμη και σε περιπτώσεις ήπιας ή κλινικά αμφίβολης κυάνωσης, το αρτηριακό PO<sub>2</sub> μπορεί να είναι πολύ χαμηλό.
3. Η περιφερική κυάνωση (ακροκυάνωση) είναι φυσιολογική και πρέπει να διακρίνεται από την κεντρική κυάνωση. Η υποψία υποξαιμίας πρέπει να επαληθεύεται με μέτρηση των αερίων αρτηριακού αίματος.
4. Η μέτρηση των συστηματικών συγκεντρώσεων των αερίων αρτηριακού αίματος ενώ το βρέφος αναπνέει αέρα δωματίου και ενώ χορηγείται συμπληρωματικό

οξυγόνο μπορεί να βοηθήσει στη διάκριση μεταξύ της κυάνωσης πνευμονικής και καρδιακής αιτιολογίας. Μια PaO<sub>2</sub> μικρότερη από 100 mm Hg σε περιβάλλον εμπλουτισμένο με οξυγόνο υποδηλώνει συγγενή καρδιοπάθεια μέχρι αποδείξεως του αντιθέτου και αποτελεί ένδειξη για διενέργεια υπερηχοκαρδιογραφήματος και για έναρξη θεραπείας με PGE<sub>2</sub>. Μια PaO<sub>2</sub> από 100 έως 250 mm Hg είναι και αυτή συμβατή με συγγενή καρδιοπάθεια και απαιτεί πρόσθετη διερεύνηση. Μια PaO<sub>2</sub> άνω των 250 mm Hg καθιστά λιγότερο πιθανή την απειλητική για τη ζωή κυανωτική καρδιοπάθεια. Σε αμφίβολες περιπτώσεις, η υποξαιμία χωρίς σημαντική υπερκαπνία (κατακράτηση CO<sub>2</sub>) τείνει να υποδηλώνει πρωτοπαθή καρδιακή νόσο. Ωστόσο, η πνευμονική φλεβική συμφόρηση μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική κατακράτηση CO<sub>2</sub>.

5. Τα επίπεδα αερίων αίματος που προσδιορίζονται από δείγματα που λαμβάνονται από τρύπημα της φτέρνας δεν παρέχουν ακριβείς μετρήσεις του αρτηριακού PO<sub>2</sub>. Ωστόσο, το σφάλμα είναι πάντοτε προς τα κάτω, οπότε ένα σχετικά υψηλό PO<sub>2</sub> σε δείγμα από τρύπημα φτέρνας είναι καθησυχαστικό ότι δεν υπάρχει κυανωτική συγγενή καρδιοπάθεια.
6. Οι διαδερμικές μετρήσεις PO<sub>2</sub> και οι οξυμετρικές μετρήσεις έχουν περιορισμένη ακρίβεια σε χαμηλά

επίπεδα και παρουσία υποάρδευσης. Είναι πολύτιμες για την παρακολούθηση των τάσεων και για τη σύγκριση της οξυγόνωσης του άνω και του κάτω μέρους του σώματος.

7. Οι οξυμετρικές μετρήσεις μπορεί να βοηθήσουν στον προσδιορισμό του τύπου της συγγενούς καρδιοπάθειας. Οι μετρήσεις πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα στο δεξιό άνω και σε οποιοδήποτε από τα δύο κάτω άκρα. Η κύνωση-αποκορεσμός που είναι ίση στο άνω και στο κάτω άκρο μπορεί να υποδηλώνει απόφραξη της δεξιάς καρδιάς ή TAPVR. Κύνωση-αποκορεσμός που είναι χειρότερη στο κάτω άκρο υποδηλώνει απόφραξη της αριστερής καρδιάς ή υπερσυστηματική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας παρουσία PDA. Η κύνωση-αποκορεσμός που είναι χειρότερη στο άνω άκρο είναι διαγνωστική για πλήρη TGA με αυξημένη PVR ή στένωση ισθμού αορτής μέχρι να αποδειχθεί το αντίθετο.
8. Οι μηριαίοι ή ραχιαίοι του ποδός σφυγμοί πρέπει να ψηλαφούνται προσεκτικά και επανειλημμένα σε όλα τα νεογνά. Ο σφυγμός μπορεί να είναι ψηλαφητός, ακόμη και με σημαντική στένωση του ισθμού της αορτής, όσο ο αρτηριακός πόρος παραμένει ανοικτός, και να εξαφανιστεί όταν ο αρτηριακός πόρος κλείσει. Η διαπίστωση μείωσης ή εξάλειψης των μη-

ριαίων σφυγμών από οποιονδήποτε εξεταστή απαιτεί πρόσθετη διερεύνηση.

9. Απαιτείται υψηλός δείκτης υποψίας για την έγκαιρη διάγνωση της συγγενούς καρδιοπάθειας. Η προσεκτική λήψη ιστορικού, η φυσική εξέταση και οι εργαστηριακές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των ακτινογραφιών θώρακος, του ΗΚΓ και των εξετάσεων αερίων αίματος ή της οξυμετρίας σε περιβάλλον εμπλουτισμένο με οξυγόνο βοηθούν συχνά στη διάγνωση. Ωστόσο, η δισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία επιτρέπει την ακριβή και οριστική διάγνωση, χωρίς καθυστέρηση.
10. Η απειλητική για τη ζωή συγγενής καρδιοπάθεια θα συνοδευτεί αργά ή γρήγορα από αναπνευστική δυσχέρεια, κύνωση ή και τα δύο.
11. Η παρουσία ενός μεγάλου ήπατος υποδηλώνει συνήθως συστηματική φλεβική συμφόρηση, αλλά δεν συνεπάγεται απαραίτητα συγγενή καρδιακή ανεπάρκεια. Πολλές καταστάσεις κατά τη νεογνική περίοδο μπορεί να προκαλέσουν διογκωμένο ήπαρ.
12. Ενίοτε, παρουσία RDS και PDA, μπορεί να διαγνωστεί συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς καρδιομεγαλία.

#### ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 14.1

Την ημέρα του εξιτηρίου, τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης σε ένα τελειόμηνο μωρό αποκαλύπτουν ένα τραχύ φύσημα στο κάτω αριστερό στερνικό χείλος. Οι προηγούμενες εξετάσεις ήταν χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα. Το παιδί είναι ακουανωτικό και το φύσημα έχει χαρακτηρισες ελλείμματος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (VSD) με διαφυγή από αριστερά προς τα δεξιά.

Είναι δυνατόν να υπάρχει VSD; Γιατί;

Η παρουσία VSD δεν είναι απίθανη. Η πίεση της αριστερής κοιλίας δεν μεταφέρεται στη δεξιά πλευρά μέσω ενός μικρού, περιοριστικού VSD. Επομένως, τίποτα δεν εμποδίζει τη φυσιολογική μείωση της PVR. Καθώς η πνευμονική αγγειακή αντίσταση μειώνεται, η πίεση της δεξιάς κοιλίας μειώνεται όπως θα συνέβαινε κανονικά. Επομένως, δημιουργείται μεγάλη κλίση πίεσης μεταξύ των κοιλιών και είναι δυνατή μια πρώιμη διαφυγή από αριστερά προς τα δεξιά.

Το έλλειμμα είναι πιθανότερο να είναι μικρό ή μεγάλο;

Η διαφυγή σπάνια είναι μεγάλη, λόγω της υψηλής αντίστασης στη ροή μέσω του μικρού ελλείμματος. Το σημαντικότερο στοιχείο που υποδεικνύει ότι το έλλειμμα είναι μικρό είναι η πρώιμη έναρξη του δυνατού, χαρακτηριστικού φυσήματος. Επίσης, τα μεγάλα ελλείμματα δεν παράγουν γενικά φυσήματα, επειδή η πίεση μεταξύ της δεξιάς και της

αριστερής κοιλίας όταν υπάρχει μεγάλο VSD εξισώνεται.

Είναι πιθανό να αναπτυχθεί εν καιρώ συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια;

Η καρδιακή ανεπάρκεια δεν είναι πιθανή όταν η διαφυγή από αριστερά προς τα δεξιά είναι μικρή.

Εάν το έλλειμμα ήταν μεγαλύτερο, ποια συμπτώματα θα εκδήλωνε το βρέφος και πώς θα ήταν καλύτερο να αντιμετωπιστεί αρχικά;

Στην περίπτωση όπου υπάρχει ένα μέτριο έως μεγάλο έλλειμμα που επιτρέπει σημαντική διαφυγή από αριστερά προς τα δεξιά, τα βρέφη εκδηλώνουν διάφορα συμπτώματα. Λόγω της αυξημένης πνευμονικής αιματικής ροής, οι ασθενείς αυτοί είναι ταχυπνοϊκοί, αν και σπάνια εμφανίζουν αναπνευστική δυσχέρεια κατά την ηρεμία, και ο κορεσμός τους σε οξυγόνο είναι συνήθως 99% έως 100%, εκτός εάν η πνευμονική ροή είναι τόσο μεγάλη ώστε να οδηγήσει στην παραγωγή διάμεσου οιδήματος. Μπορεί να έχουν ελάχιστες έως ήπιες εισολκές. Το ήπαρ μπορεί να είναι ψηλαφητό κάτω από το δεξιό πλευρικό τόξο. Κατά τη διάρκεια της σίτισης, τα βρέφη αυτά μπορεί να γίνονται πιο ταχύπινα ή να εφιδρώνουν ή να εμφανίζουν αναπνευστική δυσχέρεια. Λόγω των αυξημένων ενεργειακών απαιτήσεων, μπορεί επίσης να παρουσιάσουν μειωμένη πρόσληψη βάρους.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 14.2

Μια μητέρα 40 ετών μόλις έφερε στον κόσμο ένα τελειόμνηνο αγόρι. Είχε λάβει ελάχιστη προγεννητική φροντίδα και δεν είχε υποβληθεί σε προγεννητικό έλεγχο ή υπερηχογράφημα. Το βρέφος φαίνεται υγιές και μεταφέρεται στην αίθουσα νεογνών. Κατά την εξέταση, το βρέφος διαπιστώνεται ότι έχει πολλαπλά χαρακτηριστικά που συνάδουν με τρισωμία 21. Η καρδιολογική εξέταση είναι χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα, αλλά επειδή στο μόνιτορ παρατηρούνται περιστασιακές έκτακτες κολπικές συστολές (PACs), διενεργείται ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ). Το ΗΚΓ δείχνει φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό με περιστασιακές PACs και άξονα προς τα αριστερά/βορειοδυτικά.

Δεδομένων των ευρημάτων που περιγράφονται, έχει αυτό το βρέφος συγγενή καρδιοπάθεια;

Ναι. Η ανεύρεση ενός αριστερόστροφου ή βορειοδυτικού άξονα στο ΗΚΓ είναι πολύ ύποπτη για έλλειμμα του κολποκοιλιακού (AV) διαφράγματος (έλλειμμα ενδοκαρδιακών προσκεφαλαίων). Οι PACs είναι ασήμαντες και αποτελούν συχνό εύρημα στη νεογνική περίοδο.

Δεχόμενοι ότι το βρέφος πάσχει από πλήρες έλλειμμα AV διαφράγματος (AVSD), σας εκπλήσσει η απουσία φυσήματος;

Όχι. Σε αυτή την φάση, οι πνευμονικές πιέσεις δεν έχουν ακόμα μειωθεί και, επομένως, μπορεί να υπάρχει ελάχιστη διαφυγή στο επίπεδο του VSD. Σε ασθενείς με τρισωμία 21, αυτή η πτώση των πνευμονικών πιέσεων μπορεί να καθυστερήσει ή να μην συμβεί καθόλου. Συνήθως δεν ακούγονται φυσήματα λόγω διαφυγής μέσω του ελλείμματος του μεσοκολπικού διαφράγματος (ASD), αλλά στην περίπτωση όπου υπάρχει μεγάλη διαφυγή από αριστερά προς τα δε-

ξιά στο επίπεδο των κόλπων, μπορεί να ακουστεί στο κάτω αριστερό στερνικό χείλος διαστολικό «κύλισμα» λόγω σχετικής στένωσης της τριγλώχινας ή συστολικό φύσημα εξώθησης που σχετίζεται με σχετική πνευμονική στένωση στο αριστερό άνω στερνικό χείλος, τα οποία και προκαλούνται από την αυξημένη ροή διαμέσου των βαλβίδων. Ο βαθμός της διαφυγής στο επίπεδο των κόλπων καθορίζεται από την ενδοτικότητα της κοιλίας, οπότε σε έναν ασθενή την πρώτη ημέρα της ζωής του, είναι πιθανό η διαφυγή να είναι ελάχιστη, επειδή η δεξιά κοιλία είναι ακόμη σχετικά σκληρή και μη ευένδοτη.

Το υπερηχοκαρδιογράφημα επιβεβαιώνει ένα ισορροπημένο πλήρες AVSD με μέτριου μεγέθους κολπικά και VSD στοιχεία. Καθώς αυτό το βρέφος μεγαλώνει, πώς θα εκδηλωθεί η καρδιακή νόσος του;

Οι εκδηλώσεις θα εξαρτηθούν από τις πιέσεις στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες. Εάν οι πνευμονικές πιέσεις παραμένουν αυξημένες, το βρέφος είναι απίθανο να αναπτύξει υπερκυκλοφορία και θα παραμείνει σχετικά ισορροπημένο. Το βρέφος μπορεί να είναι ήπια κυανωτικό σε κατάσταση ηρεμίας λόγω της αμφίδρομης διαφυγής στο επίπεδο των κοιλιών, ή μπορεί να γίνεται πιο κυανωτικό επί παροδικών αυξήσεων της πίεσης στις δεξιές κοιλότητες, όπως κατά τη διάρκεια του κλάματος. Εάν οι πνευμονικές πιέσεις και οι πιέσεις στις δεξιές κοιλότητες μειωθούν, ο ασθενής είναι πιθανό να αναπτύξει φυσιολογία τύπου VSD, με αυξημένη πνευμονική κυκλοφορία. Σε αυτή την περίπτωση, ο ασθενής θα εκδηλώσει συμπτώματα παρόμοια με αυτά που συζητήθηκαν στην Κλινική Περίπτωση 1 και μπορεί να χρειαστεί αντισυμφορητική θεραπεία.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 14.3

Ένα βρέφος 36 εβδομάδων κύησης γεννιέται από μια 20χρονη πρωτοτόκο μητέρα. Η μητέρα είχε λάβει ελάχιστη προγεννητική φροντίδα. Ο τοκετός της μητέρας ήταν παρατεταμένος, με ρήξη μεμβρανών 18 ώρες πριν από τον τοκετό. Υπάρχει μηκόνιο στο αμνιακό υγρό και το βρέφος υποβάλλεται σε αναρρόφηση για εισρόφηση μηκωνίου μετά από κολπικό τοκετό. Διασωληνώνεται λόγω αναπνευστικής δυσχέρειας και μεταφέρεται στη μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών για περαιτέρω αντιμετώπιση, όπου ο κορεσμός οξυγόνου που μετράται στο δεξί του χέρι είναι 75%. Ένας αισθητήρας κορεσμού οξυγόνου στο αριστερό του πόδι δείχνει 90%.

Ποια είναι η διαφορά μεταξύ της διαφορικής κυάνωσης και της αντίστροφης διαφορικής κυάνωσης;

Διαφορική κυάνωση υπάρχει όταν ο κορεσμός του οξυγόνου πριν από τον πόρο είναι υψηλότερος από τον κορεσμό του οξυγόνου μετά τον πόρο. Αντίστροφη διαφορική κυάνωση υπάρχει όταν ο κορεσμός του οξυγόνου πριν από τον πόρο είναι χαμηλότερος από τον κορεσμό του οξυγόνου μετά τον πόρο. Η παρουσία ανοιχτού αρτηριακού πόρου

(PDA) είναι απαραίτητη και για τις δύο μορφές.

Ποια μορφή διαφορικής κυάνωσης έχει αυτός ο ασθενής και ποιες κλινικές καταστάσεις οδηγούν σε αυτό το εύρημα;

Ο ασθενής έχει αντίστροφη διαφορική κυάνωση. Αυτός ο τύπος κυάνωσης μπορεί να παρατηρηθεί σε μετάθεση των μεγάλων αρτηριών (TGA) είτε με σημαντική στένωση ισθμού αορτής είτε με διακοπτόμενο αορτικό τόξο. Η λήψη μετρήσεων κορεσμού οξυγόνου από το αριστερό άνω άκρο μπορεί να φανεί χρήσιμη για τον προσδιορισμό της θέσης είτε της στένωσης είτε της διακοπής. Η αντίστροφη διαφορική κυάνωση μπορεί να συμβεί επίσης σε TGA με υπερσυστηματικές πνευμονικές πιέσεις που οδηγούν σε διαφυγή από δεξιά προς αριστερά μέσω του PDA.

Πώς μπορούν να αναγνωριστούν καλύτερα αυτές οι τρεις διαφορετικές οντότητες;

Κατά τη νεογνική περίοδο, η υπερηχοκαρδιογραφία επιτρέπει συνήθως τον προσδιορισμό της παρουσίας στένωσης ισθμού αορτής ή διακοπής του αορτικού τόξου. Οι πνευμονικές πιέσεις μπορούν να εκτιμηθούν με ακρίβεια

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 14.3 *συνέχεια*

και η ροή διαμέσου του PDA μπορεί να αναγνωρισθεί στην έγχρωμη Doppler ηχοκαρδιογραφία ροής.

Ποια κλινικά σενάρια μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορετική κυάνωση (όχι αντίστροφη);

Φυσιολογικά σχετιζόμενες μεγάλες αρτηρίες με υποπλαστικό ή διακοπτόμενο αορτικό τόξο ή σοβαρή στένωση του ισθμού της αορτής μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορετική κυάνωση. Επίσης, η πνευμονική υπέρταση του νεογνού (PPHN) με φυσιολογικά σχετιζόμενες μεγάλες αρτηρίες μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετική κυάνωση.

Ποια θα πρέπει να είναι η αρχική αντιμετώπιση αυτού του

ασθενούς με αντίστροφη διαφορική κυάνωση;

Κοινή συνιστώσα σε όλες τις περιπτώσεις αντίστροφης διαφορικής κυάνωσης είναι η παρουσία TGA. Η αρχική αντιμετώπιση θα πρέπει να περιλαμβάνει την έναρξη έγχυσης προσταγλανδίνης E 1 για τη διατήρηση της βατότητας του αρτηριακού πόρου. Η περαιτέρω διαχείριση μπορεί να περιλαμβάνει κολπική διαφραγματοστομία με μπαλόνι για να διασφαλιστεί επαρκής ανάμιξη πριν από τη χειρουργική αποκατάσταση ή τη χορήγηση πρόσθετου οξυγόνου ή εισπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου για τη διαχείριση της PPHN, εάν είναι απαραίτητο.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 14.4

Ένα κορίτσι ηλικίας κήσης 38 εβδομάδων γεννήθηκε από μητέρα 30 ετών με καισαρική τομή. Η εγκυμοσύνη ήταν ανεπίπλεκτη. Ενώ το βρέφος βρισκόταν στην αίθουσα νεογνών, παρατηρήθηκε κατά την εξέταση ένα συστολικό φύσημα εξώθησης έντασης 3/6 που ήταν καλύτερα ακουστό στο μέσο του αριστερού και δεξιού στερνικού χείλους. Επειδή το βρέφος σιτιζόταν καλά, πήρε εξιτήριο για το σπίτι σε ηλικία 2 ημερών την Παρασκευή, με οδηγίες για επανεξέταση από παιδίατρο τη Δευτέρα. Το βρέφος ήταν καλά κατά τη διάρκεια του Σαββατοκύριακου, τρεφόταν κάθε 3 ώρες, αλλά τη Δευτέρα το πρωί έγινε πιο ευερέθιστο, χλωμό και ταχυπνοϊκό. Μεταφέρθηκε αμέσως στον παιδίατρο της, ο οποίος διαπίστωσε αδύναμο σφυγμό, ταχυκαρδία, αναπνευστική δυσχέρεια, ηπατομεγαλία, υπερδυναμική ώση της δεξιάς κοιλίας και συστολικό φύσημα εξώθησης. Το βρέφος μεταφέρθηκε στη συνέχεια στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ενός τριτοβάθμιου παιδιατρικού νοσοκομείου.

Μπορεί να προταθεί κάποια διάγνωση;

Η θέση του φυσήματος που διαπιστώθηκε στην αίθουσα νεογνών εγείρει υποψίες στένωσης της αορτής. Η εξέλιξη των συμπτωμάτων είναι ενδεικτική κρίσιμης αορτικής στένωσης με εξαρτώμενη από τον πόρο συστηματική αιμάτωση.

Ποιες είναι οι επιπτώσεις της ενδομήτριας στένωσης της αορτικής βαλβίδας στην αριστερή κοιλία;

Η στένωση της αορτικής βαλβίδας έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης της αριστερής κοιλίας και την υπερτροφία αυτής. Η αριστερή κοιλιακή υπερτροφία έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη ενδοτικότητα της αριστερής κοιλίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ροή μέσω της αριστερής πλευράς της καρδιάς αν είναι αρκετά σοβαρή. Εάν η ροή μέσω της αριστερής πλευράς της καρδιάς είναι πολύ περιορισμένη, μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη των εν σειρά δομών, συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους του θαλάμου της αριστερής κοιλίας, του μεγέθους του δακτυλίου της αορτικής βαλβίδας και του μεγέθους της ανιούσας αορτής.

Εξηγήστε την κυκλοφορική κατέρρευση που διαπιστώθηκε στον παιδίατρο.

Τα ευρήματα που παρουσίασε αυτό το βρέφος είναι χαρακτηριστικά ενός ασθενή του οποίου η αριστερή κοιλία δεν είναι σε θέση να διαχειριστεί ολόκληρη την καρδιακή παροχή. Σε αυτή την περίπτωση, το βρέφος εξαρτάται από τον ανοιχτό αορτικό πόρο (PDA) για τη συστηματική κυκλοφορία. Τα συμπτώματα της κυκλοφορικής κατέρρευσης μπορεί να εμφανιστούν απότομα καθώς ο πόρος κλείνει. Η ανεπαρκής συστηματική κυκλοφορία έχει ως αποτέλεσμα τις αδύναμες περιφερικές σφύξεις. Τα αναπνευστικά συμπτώματα είναι απότοκα της πνευμονικής φλεβικής συμφόρησης. Η ταχυκαρδία είναι μια εκδήλωση της προσπάθειας του βρέφους να αυξήσει την καρδιακή παροχή (καρδιακή παροχή = όγκος παλμού x καρδιακή συχνότητα).

Σε μια ασθενή όπως αυτήν, με σοβαρή αορτική στένωση, τι θα περίμενε κανείς να δει στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ);

Οι ασθενείς με στένωση αορτικής βαλβίδας συνήθως παρουσιάζουν μεταβολές στο δυναμικό των ηλεκτροκαρδιογραφικών επαγμάτων που πληρούν τα κριτήρια για υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, αν και περίπου το ένα τρίτο των ασθενών με σοβαρή αορτική στένωση μπορεί να έχουν φυσιολογικό ΗΚΓ. Ωστόσο, τα ευρήματα της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, της κατάσπασης του ST και της αναστροφής των κυμάτων T είναι αρκετά ειδικά για σοβαρή αορτική στένωση.

Ποια αρχικά μέτρα πρέπει να ληφθούν για τη σταθεροποίηση της κατάστασης της ασθενούς;

Αυτή η ασθενής είναι σαφώς εξαρτώμενη από τον πόρο και θα πρέπει να αρχίσει αμέσως η έγχυση προσταγλανδίνης E1 για την αποκατάσταση της συστηματικής κυκλοφορίας. Οι μεταβολικές οξεοβασικές διαταραχές πρέπει να αντιμετωπιστούν και το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης πρέπει να βελτιστοποιηθεί. Η υπερηχοκαρδιογραφία είναι απαραίτητη για την ακριβή διάγνωση και για τον εντοπισμό τυχόν συνοδών βλαβών. Αυτό είναι επίσης σημαντικό για να αποφασιστεί αν η ασθενής χρειάζεται χειρουργική επιδιόρθωση δύο κοιλιών.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in infant mortality attributable to birth defects—United States, 1980 to 1995. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1998;47:773–778.
- Mathews TJ, Driscoll AK. Trends in infant mortality in the United States, 2005–2014. *NCHS Data Brief.* 2017;(279):1–8.
- Abouk R, et al. Association of US state implementation of newborn screening policies for critical congenital heart disease with early infant cardiac deaths. *JAMA.* 2017;318(21):2111–2118.
- Marelli AJ, et al. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation.* 2007;115:163–172.
- van der Linde D, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(21):2241–2247.
- Landis BJ, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart disease and birth outcomes. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(3):597–605.
- Peake LK, et al. Outcomes when congenital heart disease is diagnosed antenatally versus postnatally in the UK: a retrospective population-based study. *BMC Pediatrics.* 2015;15(1):58.
- Holland BJ, Myers JA, Woods Jr CR. Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(6): 631–618.
- Oster ME, et al. A population-based study of the association of prenatal diagnosis with survival rate for infants with congenital heart defects. *Am J Cardiol.* 2014;113(6):1036–1040.
- Sklansky M, et al. Maternal psychological impact of fetal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(2):159–166.
- Skari H, et al. Prenatal diagnosis of congenital malformations and parental psychological distress—a prospective longitudinal cohort study. *Prenat Diagn.* 2006;26(11):1001–1009.
- Brosig CL, et al. Psychological distress in parents of children with severe congenital heart disease: the impact of prenatal versus postnatal diagnosis. *J Perinatol.* 2007;27(11):687–692.
- Skreden M, et al. Long-term parental psychological distress among parents of children with a malformation—a prospective longitudinal study. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(9):2193–2202.
- Chang RK, Gurvitz M, Rodriguez S. Missed diagnosis of critical congenital heart disease. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162(10):969–974.
- Brown K, et al. Delayed diagnosis of congenital heart disease worsens preoperative condition and outcome of surgery in neonates. *Heart.* 2006;92:1298–1302.
- Aamir T, Kruse L, Ezeakudo O. Delayed diagnosis of congenital cardiovascular malformations (CCVM) and pulse oximetry screening of newborns. *Acta Paediatr.* 2007;96:1146–1149.
- Kenny J, et al. Changes in intracardiac blood flow velocities and right and left ventricular stroke volumes with gestational age in the normal human fetus: a prospective doppler echocardiographic study. *Circulation.* 1986;74(6):1208–1216.
- Mielke G, Benda N. Cardiac output and central distribution of blood flow in the human fetus. *Circulation.* 2001;103:1662–1668.
- Rasanen J, et al. Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation.* 1996;94:1068–1073.
- Weichert J, Hartge D, Axt-Flidner R. The fetal ductus arteriosus and its abnormalities—a review. *Congenital Heart Disease.* 2010;5:398–408.
- Schneider D, Moore J. Patent ductus arteriosus. *Circulation.* 2006;114:1873–1882.
- Clyman R, et al. Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the roles of postnatal constriction, hypoxia, and gestation. *Pediatr Res.* 1999;45:19–29.
- Heymann M, Rudolf A. Control of the ductus arteriosus. *Physiol Rev.* 1975;55:62–78.
- Leonhardt A, et al. Expression of prostanoid receptors in human ductus arteriosus. *Br J Pharmacol.* 2003;138:655–659.
- Smith G. The pharmacology of the ductus arteriosus. *Pharmacol Rev.* 1998;50(1):35–58.
- Coceani F, Olley P. The response of the ductus arteriosus to prostaglandins. *Can J Physiol Pharmacol.* 1973;51:220–225.
- Sanapo L, et al. Fetal echocardiography for planning perinatal and delivery room care of neonates with congenital heart disease. *Echocardiography.* 2017;34(12):1804–1821.
- Rychik J, et al. American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(7):803–810.
- Hecher K, et al. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. *Circulation.* 1995;91(1):129–138.
- Vuletin JF, et al. Prenatal pulmonary hypertension index: novel prenatal predictor of severe postnatal pulmonary artery hypertension in antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2010;45(4):703–708.
- Bejiqi RA, Retkoceri R, Bejiqi H. Echocardiographic measurements of normal fetal pulmonary artery and pulmonary branches and comparison on fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Med Arh.* 2010;64(6):365–367.
- Sokol J, et al. Fetal pulmonary artery diameters and their association with lung hypoplasia and postnatal outcome in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5):1085–1090.
- Shah AD, et al. Initial fetal cardiovascular profile score predicts recipient twin outcome in twin-twin transfusion syndrome. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(10):1105–1108.
- Donofrio MT, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(21):2183–2242.
- Eapen RS, Rowland DG, Franklin WH. Effect of prenatal diagnosis of critical left heart obstruction on perinatal morbidity and mortality. *Am J Perinatol.* 1998;15(4):237–242.
- Tworetzky W, et al. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation.* 2001;103(9):1269–1273.
- Sekar P, Hornberger LK. The role of fetal echocardiography in fetal intervention: a symbiotic relationship. *Clin Perinatol.* 2009;36(2):301–327. ix.

38. Schidlow DN, et al. Fetal interventions for structural heart disease. *Echocardiography*. 2017;34(12):1834–1841.
39. Vida VL, et al. Hypoplastic left heart syndrome with intact or highly restrictive atrial septum: surgical experience from a single center. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(2):581–585; discussion 586.
40. McElhinney DB, et al. Predictors of technical success and postnatal biventricular outcome after in utero aortic valvuloplasty for aortic stenosis with evolving hypoplastic left heart syndrome. *Circulation*. 2009;120(15):1482–1490.
41. Makikallio K, et al. Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome: patient selection for fetal intervention. *Circulation*. 2006;113(11):1401–1405.
42. Tworetzky W, et al. In utero valvuloplasty for pulmonary atresia with hypoplastic right ventricle: techniques and outcomes. *Pediatrics*. 2009;124(3):e510–e518.
43. Huhta JC, Paul JJ. Doppler in fetal heart failure. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53(4):915–929.
44. Hornberger LK, Sahn DJ. Rhythm abnormalities of the fetus. *Heart*. 2007;93(10):1294–1300.
45. Cuneo BF. Treatment of fetal tachycardia. *Heart Rhythm*. 2008;5(8):1216–1218.
46. Oudijk MA, et al. Treatment of fetal tachycardia with sotalol: transplacental pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(4):765–770.
47. van der Heijden LB, et al. Sotalol as first-line treatment for fetal tachycardia and neonatal follow-up. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(3):285–293.
48. van Engelen AD, et al. Management outcome and follow-up of fetal tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(5):1371–1375.
49. Oudijk MA, et al. Sotalol in the treatment of fetal dysrhythmias. *Circulation*. 2000;101(23):2721–2726.
50. Simpson JM, Sharland GK. Fetal tachycardias: management and outcome of 127 consecutive cases. *Heart*. 1998;79(6):576–581.
51. Mitchell JL, et al. Fetal heart rate predictors of long QT syndrome. *Circulation*. 2012;126(23):2688–2695.
52. Horigome H, et al. Clinical characteristics and genetic background of congenital long-QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal, and infantile life: a nationwide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(1):10–17.
53. Kertesz NJ, Fenrich AL, Friedman RA. Congenital complete atrioventricular block. *Tex Heart Inst J*. 1997;24(4):301–307.
54. Ojala TH, Hornberger LK. Fetal heart failure. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2010;2:891–906.
55. Rein AJ, et al. Early diagnosis and treatment of atrioventricular block in the fetus exposed to maternal anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies: a prospective, observational, fetal kinetocardiogram-based study. *Circulation*. 2009;119(14):1867–1872.
56. Mevorach D, Elchalal U, Rein AJ. Prevention of complete heart block in children of mothers with anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies: detection and treatment of first-degree atrioventricular block. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(5):478–482.
57. Donofrio MT, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(21):2183–2242.
58. Schmidt KG, et al. Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(6):1360–1366.
59. Moon-Grady AJ, et al. International Fetal Cardiac Intervention Registry: a worldwide collaborative description and preliminary outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(4):388–399.
60. Rasanen J, et al. Reactivity of the human fetal pulmonary circulation to maternal hyperoxygenation increases during the second half of pregnancy: a randomized study. *Circulation*. 1998;97:257–262.
61. Crossley KJ, et al. Dynamic changes in the direction of blood flow through the ductus arteriosus at birth. *J Physiol*. 2009;587(Pt 19):4695–4704.
62. Winberg P, et al. Left ventricular output during postnatal circulatory adaptation in healthy infants born at full term. *Arch Dis Child*. 198;65:1374–1378.
63. Le B, Sutherland MR, Black MJ. Maladaptive structural remodelling of the heart following preterm birth. *Curr Opin Physiol*. 2018;1:89–94.
64. Du Z, Roguin N, Barak M. Clinical and echocardiographic evaluation of neonates with heart murmurs. *Acta Paediatr*. 1997;86:753–756.
65. Azhar A, Habib H. Accuracy of the initial evaluation of heart murmurs in neonates: do we need an echocardiogram? *Pediatr Cardiol*. 2006;27:234–237.
66. Mackie A, et al. Can cardiologists distinguish innocent from pathologic murmurs in neonates? *J Pediatr*. 2009;154:50–54.
67. Braudo M, Rowe R. Auscultation of the heart—early neonatal period. *Am J Dis Child*. 1961;101:575–586.
68. Ainsworth S, Wyllie J, Wren C. Prevalence and clinical significance of cardiac murmurs in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80:F43.
69. Rein A, Omokhodion S, Nir A. Significance of a cardiac murmur as the sole clinical sign in the newborn. *Clin Pediatr*. 2000;39:511–520.
70. Mertens L, Friedberg MK. The gold standard for noninvasive imaging in congenital heart disease: echocardiography. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24(2):119–124.
71. Lai WW, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(12):1413–1430.
72. Mertens L, et al. Targeted Neonatal Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit: practice guidelines and recommendations for training. Writing Group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPC). *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(10):1057–1078.
73. Lopez L, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(5):465–495; quiz 576–577.
74. Nagueh SF, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):107–133.
75. Yates AR, et al. Myocardial tissue Doppler changes in patients with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2008;152(6):766–770, 770 e1.
76. Bokiniec R, et al. Echocardiographic evaluation of right ventricular function in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Echocardiography*. 2017;34(4):577–586.
77. Al-Biltagi M, et al. Speckle tracking and myocardial tissue imaging in infant of diabetic mother with gestational and pregestational diabetes. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(2):445–

- 453.
78. Cimen D, Karaaslan S. Evaluation of cardiac functions of infants of diabetic mothers using tissue Doppler echocardiography. *Turk Pediatri Ars.* 2014;49(1):25–29.
  79. Patel N, Mills JF, Cheung MM. Assessment of right ventricular function using tissue Doppler imaging in infants with pulmonary hypertension. *Neonatology.* 2009;96(3):193–199; discussion 200–202.
  80. Moenkemeyer F, Patel N. Right ventricular diastolic function measured by tissue Doppler imaging predicts early outcome in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(1):49–55.
  81. Roberson DA, et al. Annular and septal Doppler tissue imaging in children: normal z-score tables and effects of age, heart rate, and body surface area. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(11):1276–1284.
  82. Akao M, et al. Developmental changes in left and right ventricular function evaluated with color tissue Doppler imaging and strain echocardiography. *J Nippon Med Sch.* 2013;80(4):260–267.
  83. Ciccone MM, et al. Different functional cardiac characteristics observed in term/preterm neonates by echocardiography and tissue doppler imaging. *Early Hum Dev.* 2011;87(8):555–558.
  84. Jain A, et al. A comprehensive echocardiographic protocol for assessing neonatal right ventricular dimensions and function in the transitional period: normative data and z scores. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(12):1293–1304.
  85. Lee A, et al. Tissue Doppler imaging in very preterm infants during the first 24 h of life: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(1):F64–F69.
  86. Murase M. Assessing ventricular function in preterm infants using tissue Doppler imaging. *Expert Rev Med Devices.* 2016;13(4):325–338.
  87. Murase M, Morisawa T, Ishida A. Serial assessment of right ventricular function using tissue Doppler imaging in preterm infants within 7 days of life. *Early Hum Dev.* 2015;91(2):125–130.
  88. Pena JL, et al. Quantification of regional left and right ventricular deformation indices in healthy neonates by using strain rate and strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(4):369–375.
  89. Nestaas E, et al. Tissue Doppler derived longitudinal strain and strain rate during the first 3 days of life in healthy term neonates. *Pediatr Res.* 2009;65(3):357–362.
  90. Lorch SM, Ludomirsky A, Singh GK. Maturation and growth-related changes in left ventricular longitudinal strain and strain rate measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography in healthy pediatric population. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(11):1207–1215.
  91. Di Maria MV, et al. Maturation changes in diastolic longitudinal myocardial velocity in preterm infants. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(9):1045–1052.
  92. Hirose A, et al. Evolution of left ventricular function in the preterm infant. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(3):302–308.
  93. Kahr PC, et al. Changes in myocardial contractility and electromechanical interval during the first month of life in healthy neonates. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(2):409–418.
  94. Haque U, et al. Right ventricular performance using myocardial deformation imaging in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2017;37(1):81–87.
  95. Bettex DA, et al. Cost-effectiveness of routine intraoperative transesophageal echocardiography in pediatric cardiac surgery: a 10-year experience. *Anesth Analg.* 2005;100(5):1271–1275.
  96. Ayres NA, et al. Indications and guidelines for performance of transesophageal echocardiography in the patient with pediatric acquired or congenital heart disease: report from the task force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(1):91–98.
  97. Penfield JG. Nephrogenic systemic fibrosis and the use of gadolinium-based contrast agents. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(12):2121–2129.
  98. Fraum TJ, et al. Gadolinium-based contrast agents: a comprehensive risk assessment. *J Magn Reson Imaging.* 2017;46(2):338–353.
  99. Feltes TF, et al. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(22):2607–2652.
  100. Noori S, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics.* 2009;123(1):e138–e144.
  101. Clyman R. Ibuprofen and patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 2000;343:728–730.
  102. El-Khuffash A, et al. Quantitative assessment of the degree of ductal steal using celiac artery blood flow to left ventricular output ratio in preterm infants. *Neonatology.* 2008;93:206–212.
  103. Evans N. Current controversies in the diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Adv Neonatal Care.* 2003;3:168–177.
  104. Bancalari E, Claire N, Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate.* 2005;88:192–201.
  105. Meyers R, et al. Patent ductus arteriosus, indomethacin, and intestinal distension: effects on intestinal blood flow and oxygen consumption. *Pediatr Res.* 1991;29:569–574.
  106. Van Overmeire B, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 2000;343:674–681.
  107. Corazza M, et al. Prolonged bleeding time in preterm infants receiving indomethacin for patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1984;105:292–296.
  108. Kindler A, et al. Development of a diagnostic clinical score for hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *Front Pediatr.* 2017;5:280.
  109. Kulkarni M, et al. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review. *Pediatrics.* 2015;135(2): 2014–1995.
  110. McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(6):F424–F427.
  111. van Bel F, et al. Indomethacin-induced changes in renal blood flow velocity waveform in premature infants investigated with color Doppler imaging. *J Pediatr.* 1991;118:621–626.
  112. El-Khuffash A, et al. Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death or severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;3:F407–F412.
  113. El-Khuffash A, Troponin T, et al. N-terminal pro natriuretic peptide and a patent ductus arteriosus scoring system predict death before discharge or neurodevelopmental outcome at 2

- years in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96:F133–F137.
114. Miller S, et al. Prolonged indomethacin exposure is associated with decreased white matter injury detected with magnetic resonance imaging in premature newborns at 24 to 28 weeks' gestation at birth. *Pediatrics.* 2006;117:1626–1631.
  115. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2:CD003481.
  116. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;7:CD000174.
  117. Rolland A, et al. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(1):F55–F58.
  118. Backes CH, et al. Percutaneous patent ductus arteriosus (PDA) closure during infancy: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2017;139(2):2016–2927.
  119. Backes CH, et al. Transcatheter occlusion of the patent ductus arteriosus in 747 infants <6 kg: insights from the NCDR IMPACT Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(17):1729–1737.
  120. Praagh RV, Praagh SV. The anatomy of common aorticopulmonary trunk (truncus arteriosus communis) and its embryologic implications. A study of 57 necropsy cases. *Am J Cardiol.* 1965;16(3):406–425.
  121. Marcelletti C, McGoon DC, Mair DD. The natural history of truncus arteriosus. *Circulation.* 1976;54(1):108–111.
  122. Freed K, Low V. The aberrant subclavian artery. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;168(2):481–484.
  123. Dubin AM. Arrhythmias in the newborn. *NeoReviews.* 2000;1:e146–e151.
  124. Southall DP, et al. Study of cardiac rhythm in healthy newborn infants. *Br Heart J.* 1980;43(1):14–20.
  125. Southall DP, et al. 24-hour electrocardiographic study of heart rate and rhythm patterns in population of healthy children. *Br Heart J.* 1981;45(3):281–291.
  126. Montague TJ, et al. The spectrum of cardiac rate and rhythm in normal newborns. *Pediatr Cardiol.* 1982;2(1):33–38.
  127. Miller MS, Shannon KM, Wetzell GT. Neonatal bradycardia. *Prog Pediatr Cardiol.* 2000;11(1):19–24.
  128. Vincent GM. The heart rate of Romano-Ward syndrome patients. *Am Heart J.* 1986;112(1):61–64.
  129. Lei M, Huang CL, Zhang Y. Genetic Na<sup>+</sup> channelopathies and sinus node dysfunction. *Prog Biophys Mol Biol.* 2008;98(2–3):171–178.
  130. Van Hare GF, Silva JNA. The normal electrocardiogram. In: Allen HD, et al., ed. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult.* Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2016:547–564.
  131. Rosen KM, et al. Sites of congenital and surgical heart block as defined by His bundle electrocardiography. *Circulation.* 1971;44(5):833–841.
  132. Basson CT, et al. Mutations in human TBX5 (corrected) cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. *Nat Genet.* 1997;15(1):30–35.
  133. Xu YJ, et al. Prevalence and spectrum of NKX2.5 mutations in patients with congenital atrial septal defect and atrioventricular block. *Mol Med Rep.* 2017;15(4):2247–2254.
  134. Su W, et al. Congenital heart diseases and their association with the variant distribution features on susceptibility genes. *Clin Genet.* 2017;91(3):349–354.
  135. Taylor PV, et al. Maternal antibodies against fetal cardiac antigens in congenital complete heart block. *N Engl J Med.* 1986;315(11):667–672.
  136. Buyon JP, et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(7):1658–1666.
  137. Brucato A, et al. Proposal for a new definition of congenital complete atrioventricular block. *Lupus.* 2003;12(6):427–435.
  138. Epstein AE, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(21):e1–e62.
  139. Kannankeril PJ, Fish FA. Disorders of cardiac rhythm and conduction. In: Allen HD, et al., ed. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:293–342.
  140. Sellers Jr TD, Bashore TM, Gallagher JJ. Digitalis in the pre-excitation syndrome. Analysis during atrial fibrillation. *Circulation.* 1977;56(2):260–267.
  141. Mehta AV, et al. Atrial flutter and atrial fibrillation associated with Wolff-Parkinson-White syndrome in childhood. *Pediatr Cardiol.* 1980;1(3):197–202.
  142. Deal BJ, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome and supraventricular tachycardia during infancy: management and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5(1):130–135.
  143. Weindling SN, Saul JP, Walsh EP. Efficacy and risks of medical therapy for supraventricular tachycardia in neonates and infants. *Am Heart J.* 1996;131(1):66–72.
  144. Goldhill DR, Latosa ED, Facer E. Anaesthesia and Wolff-Parkinson-White syndrome during infancy: a review. *J R Soc Med.* 1988;81(6):345–347.
  145. Critelli G, et al. Anatomic and electrophysiologic substrate of the permanent form of junctional reciprocating tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 1984;4(3):601–610.
  146. Vaksman G, et al. Permanent junctional reciprocating tachycardia in children: a multicentre study on clinical profile and outcome. *Heart.* 2006;92(1):101–104.
  147. Walsh EP, et al. Transcatheter ablation of ectopic atrial tachycardia in young patients using radiofrequency current. *Circulation.* 1992;86(4):1138–1146.
  148. Bauersfeld U, et al. Treatment of atrial ectopic tachycardia in infants <6 months old. *Am Heart J.* 1995;129(6):1145–1148.
  149. Bauersfeld U, Pfammatter JP, Jaeggi E. Treatment of supraventricular tachycardias in the new millennium—drugs or radiofrequency catheter ablation? *Eur J Pediatr.* 2001;160(1):1–9.
  150. von Bernuth G, et al. Atrial automatic tachycardia in infancy and childhood. *Eur Heart J.* 1992;13(10):1410–1415.
  151. Kim H, et al. Use of intravenous sotalol in newborns with supraventricular tachycardia. *Heart Rhythm Case Rep.* 2017;3(7):332–335.
  152. Salerno JC, et al. Clinical course of atrial ectopic tachycardia

- is age-dependent: results and treatment in children <3 or ≥3 years of age. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(3):438–444.
153. Bradley DJ, et al. The clinical course of multifocal atrial tachycardia in infants and children. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):401–408.
154. Fish FA, Mehta AV, Johns JA. Characteristics and management of chaotic atrial tachycardia of infancy. *Am J Cardiol*. 1996;78(9):1052–1055.
155. Naumburg E, Riesenfeld T, Axelsson O. Fetal tachycardia: intrauterine and postnatal course. *Fetal Diagn Ther*. 1997;12(4):205–209.
156. Texter KM, et al. Atrial flutter in infants. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):1040–1046.
157. Mendelsohn A, Dick 2nd M, Serwer GA. Natural history of isolated atrial flutter in infancy. *J Pediatr*. 1991;119(3):386–391.
158. Cannon BC, Snyder CS. Disorders of cardiac rhythm and conduction. In: Allen HD, et al., ed. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2016:623–654.
159. Collins KK, et al. Pediatric nonpost-operative junctional ectopic tachycardia medical management and interventional therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(8):690–697.
160. Kelly BP, et al. Intravenous induction of therapeutic hypothermia in the management of junctional ectopic tachycardia: a pilot study. *Pediatr Cardiol*. 2010;31(1):11–17.
161. Garson Jr A, et al. Incessant ventricular tachycardia in infants: myocardial hamartomas and surgical cure. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10(3):619–626.
162. Levin MD, et al. Ventricular tachycardia in infants with structurally normal heart: a benign disorder. *Cardiol Young*. 2010;20(6):641–647.