

Μακροχρόνια έκβαση παιδιών με συγγενή Λοίμωξη από Ερυθρά, Τοξοπλάσματος και Κυτταρομεγαλοϊό

Ν. Κράλλης, Σ. Ανδρονίκου

Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Αλληλογραφία: Στυλιανή Ανδρονίκου, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων Ιατρική Σχολή
Τομέας Υγείας του Παιδιού, Ταχ. Θυρ. 1186, Ιωάννινα 451 10
Τηλ. 26510- 99322 -99328, Fax: 26510-97038 / 97060
E- mail: sandroni@cc.uoi.gr

Περίληψη

Τα συχνότερα όψιμα εμφανιζόμενα προβλήματα νεογνών με συγγενή ερυθρά αφορούν το ενδοκρινικό σύστημα και είναι διαταραχές του θυρεοειδούς και ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης. Στην ενήλικη ζωή, το 90% εμφανίζει σοβαρά προβλήματα ακοής και το 50% όρασης. Μόνο το 1/3 των παιδιών ζει μια σχετικά φυσιολογική ζωή. Τα νεογνά με συγγενή τοξοπλάσματος που δεν εμφανίζουν νευρολογικά προβλήματα κατά την γέννηση και λαμβάνουν θεραπεία για ένα χρόνο, μετά 10 χρόνια όλα παραμένουν ασυμπτωματικά, σε αντίθεση με το 72% που έχουν συμπτώματα στη γέννηση.

Η χοριοαμφιβληστροειδίτιδα είναι η συχνότερη εκδήλωση της συγγενούς τοξοπλάσματος. Το 91% των ασυμπτωματικών και το 64% των συμπτωματικών στη γέννηση δεν αναπτύσσουν νέες οφθαλμικές βλάβες στη δεκαετία. Η μακροχρόνια έκβαση των παιδιών με συγγενή λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό εξαρτάται επίσης από την παρουσία ή όχι συμπτωμάτων κατά την γέννηση. Κακή νευρολογική εξέλιξη παρατηρείται στα νεογνά με μικροκεφαλία, ενδοεγκεφαλικές ασβεστώσεις και χοριοαμφιβληστροειδίτιδας στη γέννηση. Τα συμπτωματικά στη γέννηση νεογνά εμφανίζουν στο 58% νευροαισθητηριακή βλάβη της ακοής, στο 55% διανοητική καθυστέρηση και στο 20% χοριοαμφιβληστροειδίτιδα. Στα ασυμπτωματικά τα παραπάνω προβλήματα παρατηρούνται σε συχνότητα μικρότερη του 5%. Νεογνά με συγγενείς λοιμώξεις πρέπει να παρακολουθούνται εφ' όρου ζωής.

Λέξεις κλειδιά: συγγενείς λοιμώξεις, νευροαναπτυξιακή εξέλιξη

Εισαγωγή

Είναι από χρόνια γνωστό ότι η λοίμωξη της μητέρας κατά την διάρκεια της κύησης μπορεί να προσβάλλει το έμβryo και να προκαλέσει μακροχρόνιες εκδηλώσεις στο κύημα. Η εμβρυοπάθεια της

ερυθράς ήταν η πρώτη αποδεδειγμένη συγγενής λοίμωξη που αναγνωρίστηκε το 1941 από τον Αυστραλό οφθαλμίατρο Gregg. Παρά την πρόοδο που επιτεύχθηκε τις τελευταίες δεκαετίες στην διάγνωση, την αντιμετώπιση και την πρόληψη των συγγε-

νών λοιμώξεων, σήμερα εξακολουθούν να γεννιούνται σποραδικά παιδιά με συγγενή ερυθρά, συγγενή τοξοπλάσμωση και συγγενή λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό.^{1,2,3} Οι συγγενείς λοιμώξεις μεταδίδονται στο έμβρυο μέσω του πλακούντα. Ενώ υπάρχουν πολλές μελέτες για την περιγεννητική εμφάνιση των συγγενών λοιμώξεων δεν υπάρχουν πολλές για τη μακροχρόνια έκβαση. Στο ερώτημα ποια είναι τα μακροχρόνια προβλήματα των παιδιών με συγγενή λοίμωξη μέσα από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας θα προσπαθήσει να απαντήσει αυτό το πόνημα.

Συγγενής Ερυθρά

Τα τελευταία χρόνια, η συγγενής ερυθρά είναι σπάνιο νόσημα σε χώρες με υψηλά ποσοστά εμβολιασμού, εντούτοις σποραδικά κρούσματα αναφέρονται. Γενικά, όσο νωρίτερα νοσήσει η μητέρα από ερυθρά, τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος του εμβρύου για γενικευμένη λοίμωξη (καταρράκτης, κώφωση, συγγενής καρδιοπάθεια, μικροκεφαλία, ηπατοσπληνομεγαλία και θρομβοκυτοπενία).

Στο 1ο τρίμηνο, 50% του εμβρύου προσβάλλεται και το 80% απ' αυτά αναπτύσσει το συγγενές σύνδρομο ερυθράς. Αποδεδειγμένη λοίμωξη ερυθράς προ της 13ης εβδομάδας της κύησης μπορεί να αποτελεί λόγο διακοπής της κύησης. Μεταξύ 13ης και 16ης εβδομάδας, η συχνότητα της εμβρυϊκής λοίμωξης είναι 10-30%, το 1/3 απ' αυτά εμφανίζει κώφωση και ήπια νοητική διαταραχή. Μετά την 16η εβδομάδα ο κίνδυνος είναι χαμηλός.

Πέρα από τα προβλήματα που είναι εμφανή στη νεογνική ηλικία και αφορούν τους οφθαλμούς, τα αυτιά, την καρδιά και το νευρικό σύστημα, τα νεογνά που επιβιώνουν εμφανίζουν με την πάροδο του χρόνου επιδείνωση των συμπτωμάτων ή νέα συμπτώματα. Τα συχνότερα μακροχρόνια προβλήματα των πασχόντων από συγγενή ερυθρά αφορούν το ενδοκρινικό σύστημα με την μορφή δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς αδένου και αυξημένη συχνότητα σακχαρώδη διαβήτη. Τα άτομα αυτά με την πάροδο του χρόνου εμφανίζουν επίσης περαιτέρω βλάβη της ακοής και της όρασης καθώς επίσης και ψυχιατρικές εκδηλώσεις.¹ Ποια είναι όμως η μακροχρόνια έκβαση των παιδιών που γεννιούνται με συγγενή ερυθρά και επιβιώνουν;

Οι πιο μακροχρόνια μελετηθέντες ασθενείς με συγγενή ερυθρά είναι οι 50 ασθενείς που επέζησαν από την μεγάλη επιδημία στο Σίδνεϋ της Αυστραλίας το χρονικό διάστημα 1939-1944, γνωστοί στη βιβλιογραφία ως ασθενείς του Gregg, που πρώτος

διαπίστωσε σχέση μεταξύ λοίμωξης της μητέρας με ερυθρά στα αρχικά στάδια της κύησης και την παρουσία συγγενούς καταρράκτη στα νεογνά.²

Η πρώτη επανεξέταση των 50 επιζώντων έγινε το 1967 όταν οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 25 χρόνια.³ Οι 48 στους 50 (96%) παρουσίαζαν κώφωση, οι 26 (52%) είχαν καταρράκτη ή αμφιβληστροειδοπάθεια, οι 14 (28%) καρδιακές ανωμαλίες και 5 (10%) είχαν διανοητική καθυστέρηση και 1 ασθενής εμφάνιζε σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Η δεύτερη επανεξέταση έγινε το 1991 όταν οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 50 χρόνων.⁴ Είχαν πεθάνει οι 7 (3 από κακοήθεια, 3 από καρδιοαγγειακά αίτια και 1 από AIDS) και επανεξετάστηκαν 40 ασθενείς. Σακχαρώδη διαβήτη τύπου II παρουσίαζαν 5 ασθενείς. Οι 40/40 παρουσίαζαν κώφωση, οι 23/40 εμφάνιζαν προβλήματα όρασης και 16/40 καρδιοαγγειακά προβλήματα. Οι 29/40 είχαν παντρευτεί και είχαν αποκτήσει 51 παιδιά. Η τελευταία επανεξέταση έγινε το 2001 όταν οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 60 χρόνων.⁵ Είχαν αποβιώσει συνολικά 10 (4 από καρδιολογικά αίτια, 4 από κακοήθειες, 1 από AIDS και 1 από κίρρωση λόγω ηπατίτιδας C) και επανελέγχθηκαν συνολικά 32 ασθενείς. Οι 31/32 (96,8%) εμφάνιζαν κώφωση αλλά η γενική τους υγεία ήταν συγκρίσιμη με άλλους ενήλικες ίδιας ηλικίας. Οι 12/32 (37,5%) είχαν αμφιβληστροειδοπάθεια, οι 8 είχαν γλαύκωμα και 3 είχαν αναπτύξει καταρράκτη τα τελευταία 10 χρόνια. Σε 12 ασθενείς (37%) είχε εμφανισθεί υπέρταση και 16 (50%) ελάμβαναν θεραπεία για υψηλή χοληστερόλη. Σοβαρό καρδιολογικό πρόβλημα αντιμετώπιζαν 3 ασθενείς (οι 2 είχαν χειρουργηθεί για αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας και 1 για ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής). Η συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη στην ομάδα ήταν 22% όταν ο μέσος κίνδυνος για αυτή την ηλικία στην Αυστραλία είναι 13,1%.⁶ Υποθυρεοειδισμό εμφάνισαν 2 ασθενείς και πρόωμη εμμηνόπαυση (< 50 χρ) ανέφεραν 8 στις 11 γυναίκες. Μόνον 8 εξακολουθούσαν να εργάζονται και 9 δεν είχαν ποτέ παντρευτεί. Σαν ομάδα είχαν προνοήσει τα παιδιά τους να έχουν καλύτερη εκπαίδευση και ευκαιρίες.

Στους ασθενείς του Gregg φαίνεται ότι το συχνότερο πρόβλημα ήταν η κώφωση που παρατηρήθηκε στο 96% των ασθενών, τα προβλήματα όρασης και τα καρδιοαγγειακά στο 50% και ο σακχαρώδης διαβήτης στο 22%. Σαν ομάδα είχαν σχετικά φυσιολογική ζωή και καλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση.

Μεγαλύτερη μελέτη (300 ασθενείς) αφορά την επιδημία ερυθράς στη Νέα Υόρκη τα έτη 1963-1965.⁷

Μελετήθηκαν 300 επιβιώσαντες της επιδημίας το 1991, όταν είχαν μέση ηλικία 20 χρόνων. Το 1/3 αυτών ζούσε μια σχετικά φυσιολογική κοινωνική ζωή, το 1/3 ζούσε με τους γονείς τους και μπορεί να απασχολούταν σε όχι απαιτητική εργασία και το 1/3 χρειαζόταν νοσηλευτική φροντίδα όλες τις ώρες του εικοσιτετραώρου. Το 90% εμφάνιζε προβλήματα ακοής και το 50% όρασης. Μερικοί είχαν αναπτύξει όψιμα γλαύκωμα χωρίς καταρράκτη ή κώφωση και το 15% είχε ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα σε 96 ασθενείς που γεννήθηκαν μεταξύ 1965-1975 στον Καναδά και επανεξετάστηκαν το 1998. Το 97% εμφάνιζε απώλεια της ακοής (το 90% αμφοτερόπλευρη), το 91% απώλεια όρασης (το 84% αμφοτερόπλευρη), το 66% καρδιαγγειακά ελλείμματα, το 33% είχε μικροκεφαλία και το 45% γλαύκωμα. Το 14% εμφάνιζε ήπια ψυχοκινητική καθυστέρηση, το 11% μέτρια και το 36% βαριά.

Σε μελέτη από την Ιαπωνία, η συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη ανάμεσα σε 280 παιδιά με συγγενή ερυθρά στην ηλικία των 40 χρόνων ήταν 20% όταν στον υγιή πληθυσμό είναι 1,1%⁹.

Συγγενής τοξοπλάσωση

Η τοξοπλάσωση οφείλεται σε μόλυνση του ανθρώπου από το πρωτόζωο *Toxoplasma gondii*. Περίπου 400 ως 4000 νέες περιπτώσεις συγγενούς τοξοπλάσωσης παρατηρούνται ετησίως στις ΗΠΑ.¹⁰ Ο επιπολασμός της νόσου κατά την κύηση είναι περίπου 2 σε 1000 κύσεις ενώ το 80% των βρεφών που γεννιούνται από μητέρες που νοσούν το 1ο τρίμηνο της κύησης έχουν σοβαρή νόσο, μόνο το 50% είναι συμπτωματικά όταν η μητέρα νοσήσει το 2ο τρίμηνο. Αν και η νόσος του βρέφους είναι σπάνια όταν η μητέρα νοσήσει το τελευταίο τρίμηνο της κύησης, νευρολογική βλάβη και χοριοαμφιβληστροειδίτιδα μπορεί να εμφανιστεί μήνες ή χρόνια αργότερα. Τα συμπτωματικά νεογνά γεννιούνται με υδροκέφαλο, χοριοαμφιβληστροειδίτιδα και ασβετώσεις στον εγκέφαλο.

Οι πάσχοντες από συγγενή τοξοπλάσωση μπορεί να εμφανίζουν συμπτώματα κατά την νεογνική ηλικία ή αργότερα και στην ενήλικη ζωή συχνά εμφανίζουν διανοητική καθυστέρηση, επιληψία, βλάβες της ακοής και οφθαλμικές βλάβες.

Σε μια σχετικά παλιά μελέτη παρακολούθηθηκαν 12 παιδιά με συγγενή τοξοπλάσωση για περισσότερο από 20 χρόνια. Τα πέντε από τα 12 παιδιά είχαν συμπτώματα κατά την γέννηση και έλαβαν

αγωγή για ένα μήνα και τα 7/12 ήταν ασυμπτωματικά στη γέννηση και δεν έλαβαν αγωγή. Σε 4 παιδιά που είχαν συμπτώματα στην νεογνική ηλικία παρατηρήθηκαν νέες βλάβες στους οφθαλμούς κατά την διάρκεια της παρακολούθησης. Σε 6 ασυμπτωματικά στη γέννηση παιδιά παρατηρήθηκαν νέες οφθαλμικές βλάβες και σε 1/7 διανοητική καθυστέρηση.¹¹

Σε χώρες με χαμηλή επίπτωση της νόσου όπως η Δανία είναι χρήσιμη η εφαρμογή προγραμμάτων ανίχνευσης της συγγενούς τοξοπλάσωσης. Η Δανία, εφαρμόζοντας ένα τέτοιο πρόγραμμα την τετραετία 1999-2002 ήλεγξε 262.912 νεογνά. Ύποπτα για συγγενή νόσο θεωρήθηκαν 96 νεογνά και με επιβεβαιωμένη συγγενή λοίμωξη βρέθηκαν τα 55. Σε 47/55 νεογνά έγινε έλεγχος για ενδοκράνιες ασβετώσεις και οφθαλμικές βλάβες και σε 12/47 (25,5%) υπήρχαν παθολογικά ευρήματα στον πρώτο έλεγχο. Στο τρίτο χρόνο το 25,6% των οφθαλμών είχε βλάβες έναντι 9,6% των οφθαλμών κατά την γέννηση.¹²

Μια άλλη μελέτη παρουσιάζει την νευρολογική και αναπτυξιακή έκβαση 36 παιδιών με συγγενή τοξοπλάσωση τα οποία έλαβαν αγωγή για ένα χρόνο και παρακολούθηθηκαν για περισσότερο από 10 χρόνια.¹³ Το 21% των παιδιών είχε χαμηλό αναπτυξιακό δείκτη (<50). Νευρολογικά, το 45% των παιδιών ήταν φυσιολογικά, το 33% παρουσίασε μια ήπια διαταραχή του μυϊκού τόνου τους πρώτους 2,5 μήνες της ζωής και στην πορεία η εξέλιξη ήταν φυσιολογική, ενώ το 22% είχε ανωμαλίες του μυϊκού τόνου, και το 11% ελάμβανε μόνιμα αντισπασμωδική αγωγή. Από τα 10/36 παιδιά που είχαν υδροκέφαλο κατά την γέννηση, το 80% είχε μόνιμες νευρολογικές βλάβες. Σε 8/36 παιδιά στα οποία αναπτύχθηκε υδροκέφαλος μετά την γέννηση και αντιμετωπίστηκε χειρουργικά μόνο το 1 από τα 8 παιδιά εμφάνισε μόνιμες νευρολογικές βλάβες. Τα παιδιά χωρίς υδροκέφαλο, το 83% παρέμειναν φυσιολογικά όλα τα χρόνια της παρακολούθησης και το 17% εμφάνισε ήπιες νευρολογικές διαταραχές. Το 25% (9/36) των παιδιών είχε μικροκεφαλία κατά την γέννηση, και τα 7/9 παιδιά (78%) είχαν σοβαρές νευρολογικές διαταραχές, ενώ τα 2/9 (22%) είχαν ήπιες.

Σε άλλη μελέτη παρουσιάστηκαν 43 παιδιά με συγγενή τοξοπλάσωση που έλαβαν αγωγή για ένα χρόνο και παρακολούθηθηκαν για 5 χρόνια.¹⁴ Το 49% των παιδιών παρέμειναν φυσιολογικά κατά την παρακολούθηση, ενώ το 51% εμφάνισε νευρολογικές διαταραχές. Οφθαλμολογικά το 95% των παιδιών είχε χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, το 49%

στραβισμό, το 47% νυσταγμό και το 5% καταρράκτη.¹⁴

Η χοριοαμφιβληστροειδίτιδα είναι η συχνότερη εκδήλωση της συγγενούς τοξοπλάσμωσης. Η έγκαιρη διάγνωση και η εφαρμογή θεραπείας, μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο απώλειας της όρασης. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 327 νεογνά με συγγενή τοξοπλάσμωση τα οποία παρακολούθηθηκαν για 14 χρόνια στο Croix Rousse Hospital της Lyon. Πυριμεθαμίνη και σουλφαδιαζίνη έλαβαν το 38% ενδομήτρια και το 72% μετά τη γέννηση. Μετά διάμεσο χρόνο 6 έτη, το 24% των παιδιών είχε τουλάχιστον μία οφθαλμική βλάβη.¹⁵

Σε πολυκεντρική μελέτη που έγινε μεταξύ 1981 και 2004 με σκοπό να προσδιορισθεί η έκβαση νεογνών με συγγενή τοξοπλάσμωση που έλαβαν αγωγή για ένα χρόνο, 120 νεογνά με συγγενή τοξοπλάσμωση θεραπεύτηκαν με πυριμεθαμίνη και σουλφαδιαζίνη. Τα παιδιά αυτά επαναξετάστηκαν όταν η μέση ηλικία τους ήταν $10,5 \pm 4,8$ έτη. Τα νεογνά που ήταν ασυμπτωματικά νευρολογικά κατά την γέννηση και έλαβαν θεραπεία για ένα χρόνο ήταν όλα ασυμπτωματικά μέχρι και την επανεξέταση. Αυτά που είχαν ήπια ή σοβαρή νευρολογική νόσο κατά την γέννηση κατά την επανεξέταση ήταν φυσιολογικά σε ποσοστό 72% και κανένα δεν είχε αναπτύξει νευροαισθητηριακή απώλεια της ακοής. Το 91% των ασυμπτωματικών και το 64% των συμπτωματικών στη γέννηση δεν ανέπτυξαν νέες οφθαλμικές βλάβες κατά την επανεξέταση.¹⁶

Ο υδροκέφαλος, οι ενδοκράνιες αποτιτανώσεις και η χοριοαμφιβληστροειδίτιδα είναι οι συχνότερες εκδηλώσεις της συγγενούς τοξοπλάσμωσης. Η επίδραση της προγεννητικής αγωγής, στην πρόληψη αυτών των εκδηλώσεων, είναι ασαφής. Σε μελέτη με 181 περιπτώσεις συγγενούς τοξοπλάσμωσης, έγινε επανέλεγχος των παιδιών τον τρίτο χρόνο της ζωής. Συγκρίθηκε η επίδραση του είδους της προγεννητικής αγωγής (πυριμεθαμίνη-σουλφαδιαζίνη έναντι σπιραμυκίνης ή χωρίς αγωγή) και δεν αποδείχθηκε να πλεονεκτεί καμία ομάδα. Εν τούτοις μεγαλύτερες και προοπτικές μελέτες θα χρειασθεί να γίνουν ώστε να αποδειχθούν τα πιθανά ωφέλη της προγεννητικής αγωγής.¹⁷ Μετα-ανάλυση από την Γαλλία διαπιστώνει τις ίδιες αμφιβολίες για τα οφέλη της προγεννητικής αγωγής.¹⁸

Συγγενής λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό

Η συγγενής λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό είναι αποτέλεσμα διαπλακουντιακής μετάδοσης. Ο CMV είναι η πιο συχνή αιτία ενδομήτριας λοίμω-

ξης. Το 50% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας είναι ευάλωτες για λοίμωξη από CMV και το 1% απ' αυτές θα εμφανίσουν πρωτοπαθή λοίμωξη κατά τη διάρκεια της κύησης.

Αντίθετα από την ερυθρά, εμβρυϊκή βλάβη μπορεί να ακολουθήσει την πρωτοπαθή λοίμωξη ή σπάνια την υποτροπιάζουσα λοίμωξη σε όλη τη διάρκεια της κύησης. Ο κίνδυνος εμβρυϊκής λοίμωξης είναι μέγιστος (30-40%) κατά την πρωτοπαθή λοίμωξη. Εντούτοις μόνο το 10% των βρεφών με συγγενή λοίμωξη CMV είναι συμπτωματικά στη γέννηση. Τα περισσότερα από τα συμπτωματικά νεογνά στη γέννηση (ηπατοσπληνομεγαλία, ίκτερος, πετέχειες και μικροκεφαλία) και ένα 10% των ασυμπτωματικών βρεφών με λοίμωξη αναπτύσσουν όψιμες επιπλοκές όπως νευροαισθητηριακή απώλεια της ακοής, νοητική διαταραχή ή σπασμούς).

Παράγοντες που έχουν συνδεθεί με κακή νευροαναπτυξιακή εξέλιξη είναι η παρουσία μικροκεφαλίας, χοριοαμφιβληστροειδίτιδας και νευρολογικών διαταραχών στη γέννηση. Η πιθανότητα να επιβιώσει ένα νεογνό με συμπτωματική λοίμωξη έχοντας φυσιολογική ακοή και νοημοσύνη, είναι μικρή. Αυτή η πιθανότητα μεγαλώνει αν η λοίμωξη ήταν ασυμπτωματική.¹⁹ Αυτό επιβεβαιώνεται και από την μελέτη των Pass RF και συν20 που μελέτησαν την μακροχρόνια έκβαση 104 συμπτωματικών και 330 ασυμπτωματικών κατά την νεογνική ηλικία νεογνών, η συχνότητα της νευροαισθητηριακής απώλειας της ακοής ήταν 58% στα συμπτωματικά και 7,4% στα ασυμπτωματικά νεογνά. Αμφοτερόπλευρη απώλεια της ακοής παρατηρήθηκε στο 37% των συμπτωματικών και στο 2,7% των ασυμπτωματικών. Δείκτη νοημοσύνης <70 εμφάνιζαν το 55% των συμπτωματικών και το 3,7% των ασυμπτωματικών. Χοριοαμφιβληστροειδίτιδα παρατηρήθηκε στο 20,4% των συμπτωματικών και στο 2,5% των ασυμπτωματικών. Τέλος, μικροκεφαλία, σπασμοί, παρές ή παραλύσεις παρατηρήθηκαν στο 52% των συμπτωματικών και στο 2,7% των ασυμπτωματικών. Ένας καλός προγνωστικός δείκτης κακής νευροαναπτυξιακής έκβασης είναι η παρουσία παθολογικής αξονικής τομογραφίας εγκεφάλου τον 1ο μήνα της ζωής, με συχνότερο εύρημα τις ενδοεγκεφαλικές ασβεστώσεις. Σε μελέτη 56 νεογνών με συμπτωματική λοίμωξη, το 90% των νεογνών με παθολογική αξονική τομογραφία εγκεφάλου ανέπτυξαν νευροαναπτυξιακά ελλείμματα έναντι 29% αυτών που έχουν φυσιολογική αξονική τομογραφία εγκεφάλου.²¹

Ένας άλλος πρώιμος κλινικός προγνωστικός δείκτης κακής νευροαναπτυξιακής έκβασης είναι η

παρουσία μικροκεφαλίας κατά την γέννηση. Σε μελέτη με 41 συμπτωματικά νεογνά η μικροκεφαλία ήταν ο πιο ευαίσθητος δείκτης για την εμφάνιση διανοητικής καθυστέρησης με ευαισθησία 100%.²²

Αντιθέτως, δεν βρέθηκαν προγνωστικοί δείκτες για την προοδευτική ανάπτυξη βαρηκοΐας σε 180 συμπτωματικά νεογνά με μέση ηλικία παρακολούθησης 69 μήνες.²³ Βλάβη της ακοής εμφάνισαν τα 87/180 παιδιά (48,3%). Σε 61/87 παιδιά (70%) η βλάβη της ακοής ήταν παρούσα κατά την γέννηση ή την νεογνική περίοδο και στα 56/87 (63%) βλάβη της ακοής ήταν προοδευτικά επιδεινούμενη.

Προκειμένου να διαπιστωθούν τα οφθαλμολογικά ευρήματα των παιδιών με συγγενή λοίμωξη από κυταρομεγαλοϊό, μελετήθηκαν 42 συμπτωματικά και 83 ασυμπτωματικά κατά την νεογνική ηλικία παιδιά. Τα 9/42 (22%) των συμπτωματικών είχε ήπια ή σοβαρή απώλεια της όρασης, έναντι κανενός ασυμπτωματικού. Στραβισμός αναπτύχθηκε σε 12/42 (29%) των συμπτωματικών έναντι 1/83 (1,2%) των ασυμπτωματικών.²⁴ Νεογνά με συμπτωματική CMV λοίμωξη, πρέπει να παρακολουθούνται οφθαλμολογικά πιθανόν εφ' όρου ζωής.

Τα ασυμπτωματικά επίσης στη γέννηση νεογνά βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης ακοολογικών, νευρολογικών και αναπτυξιακών διαταραχών. Από τα 59 ασυμπτωματικά αρχικά νεογνά μια μελέτης, τα 8 ανέπτυξαν νευροαισθητηριακή απώλεια της ακοής στη νεογνική ηλικία και σε 5 από αυτά επιδεινώθηκε με την πάροδο του χρόνου. Άλλα 9 νεογνά με φυσιολογική ακοή στη νεογνική ηλικία παρατηρήθηκε επιδεινούμενη βλάβη της ακοής εντός του 1ου χρόνου της ζωής.²⁵ Σε περισσότερο από το 40% των περιπτώσεων βαρηκοΐας άγνωστης αιτιολογίας θεωρείται σήμερα ότι ευθύνεται η συγγενής λοίμωξη από CMV.²⁶

Σε παιδιά με ασυμπτωματική συγγενή λοίμωξη, η εμφάνιση απώλειας της ακοής έχει συσχετισθεί με ανίχνευση αυξημένης αποβολής του ιού στα ούρα και με ανίχνευση CMV DNA στο περιφερικό αίμα κατά την νεογνική περίοδο.²⁷ Συγκεκριμένα νεογνά με $<5 \times 10^3$ pfu/mL ούρων CMV και νεογνά με $<1 \times 10^4$ copies/mL του ιού DNA στο περιφερικό αίμα έχουν μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης βαρηκοΐας.²⁷ Από 651 παιδιά με ασυμπτωματική CMV λοίμωξη, τα 48 (7,4%) ανέπτυξαν νευροαισθητηριακή βλάβη της ακοής, συγκρινόμενα με 85 (40,7%) παιδιά με συμπτωματική CMV λοίμωξη.²⁸ Σε μελέτη των Numazaki K και συν²⁹ 21 νεογνά με ασυμπτωματική λοίμωξη και με φυσιολογικό απεικονιστικό έλεγχο του εγκεφάλου (αξονική και μαγνητική τομογραφία) επανελέγχθηκαν τον 7ο χρό-

νο της ζωής. Καθυστέρηση της αύξησης παρατηρήθηκε σε 1/21 παιδιά, IQ > 90 είχαν τα 18/21 και IQ 70-89 είχαν 3/21 παιδιά. Νευροαισθητηριακή βλάβη της ακοής εμφάνιζαν 2/17 παιδιά.

Τα παιδιά με ασυμπτωματική συγγενή λοίμωξη από κυταρομεγαλοϊό δεν εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη μαθησιακών προβλημάτων στην σχολική ηλικία.^{30,31} Σε μελέτη συγκρίθηκαν 307 παιδιά με αποδεδειγμένη ασυμπτωματική συγγενή λοίμωξη από κυταρομεγαλοϊό, 76 παιδιά χωρίς λοίμωξη αδέρφια αυτών με ασυμπτωματική λοίμωξη και 201 παιδιά μάρτυρες. Νευροαισθητηριακή βλάβη της ακοής εμφάνιζαν 22 παιδιά (7,2%, 95% όριο εμπιστοσύνης 4,5% έως 10,6%) με ασυμπτωματική λοίμωξη. Στο 50% των παιδιών με βλάβη της ακοής παρατηρήθηκε επιδείνωση της βαρηκοΐας με διάμεση ηλικία έναρξης της επιδείνωσης τους 18 μήνες (εύρος 2 έως 70 μήνες). Καθυστερημένη έναρξη της βαρηκοΐας παρατηρήθηκε στο 18,2% των παιδιών με ασυμπτωματική λοίμωξη με διάμεση ηλικία διάγνωσης τους 27 μήνες (εύρος 25 έως 62 μήνες). Στο 22,7% των παιδιών με βαρηκοΐα η βλάβη ήταν κυμαινόμενη.³²

Ποια πρέπει να είναι η προσέγγιση

Πριν την κύηση: Υποψήφιες μητέρες που δεν έχουν ανοσία στην ερυθρά (ή δε γνωρίζουν την κατάσταση της ανοσίας) πρέπει να ελέγχονται (πρακτικά όλες οι έγκυες). Ορός και κατάλληλα δείγματα πρέπει να συλλέγονται, να γίνεται συζήτηση για τα αποτελέσματα και συμβουλές ως προς την αντιμετώπιση. Η θεραπεία τη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης και του βρέφους τους πρώτους 12 μήνες ζωής ίσως εμποδίσει ή αναστρέψει τη βλάβη σε αυτά τα παιδιά.

Μετά τη γέννηση: Εφόσον υπάρξει υποψία πρέπει να γίνει έλεγχος για μια ή περισσότερες συγγενείς λοιμώξεις. Τα ύποπτα κλινικά σημεία είναι: οφθαλμικές ανωμαλίες, σπασμοί, λιποβαρές, μικρό ή μεγάλο κεφάλι, καρδιακά φυσήματα, διάταση κοιλιακών οργάνων, ίκτερος, δερματικά εξανθήματα, πετέχειες και άλλα.

Τεστ

Η συλλογή κατάλληλων δειγμάτων πρέπει να γίνεται το συντομότερο δυνατό σε μητέρα/βρέφος ταυτόχρονα. Τα δείγματα της μητέρας πρέπει να φυλάσσονται για 12 μήνες τουλάχιστον. Στενή συνεργασία πρέπει να υπάρχει με το μικροβιολογικό εργαστήριο και ειδικούς των συγγενών λοιμώξεων

(εφόσον υπάρχουν).

Για τοξόπλασμα: ειδικά IgM αντισώματα στο αίμα (εφόσον IgG θετικά), καλλιέργεια ιστών, PCR και παρακολούθηση με ορολογικά τεστ.

Ερυθρά: ειδικά IgM αντισώματα στο αίμα (εφόσον IgG θετικά) και

CMV: Απομόνωση του ιού από το έκπλυμα φάρυγγα ή ούρα τις πρώτες 2 ή 3 εβδομάδες ζωής. Η απουσία IgG στο αίμα είναι μια γρήγορη μέθοδος αποκλεισμού της διάγνωσης.

Πρόσφατα οι Neto³³ και συν χρησιμοποίησαν ξερή σταγόνα αίματος (dried blood spot, DBS) από νεογνά (3η - 20η ημέρα ζωής) για έλεγχο της ανοσοσφαιρίνης M για τοξόπλασμα, ερυθρά και μεγαλοκυτταροϊό. Τα αποτελέσματά τους από 364.130 δείγματα που ελέγχθηκαν για τοξόπλασμα ειδικό IgM και 15.873 για ερυθρά και μεγαλοκυτταροϊό ειδικό IgM, διέγνωσαν 195 νεογνά με συγγενή τοξοπλάσμωση, 16 με μεγαλοκυτταροϊό και 11 με συγγενή ερυθρά. Φαίνεται να υπάρχει προοπτική για να περιληφθούν μελλοντικά στο νεογνικό screening και οι συγγενείς λοιμώξεις.

Είναι σημαντικό η παρακολούθηση νεογνών με συγγενείς λοιμώξεις να συνεχίζεται στην ενήλικη ζωή.

neurological problems at birth and therapy for 1 year are normal 10 years later compare with 72% of infants with neurological symptoms at birth and therapy for 1 year. Chorioretinitis is the commoner clinical finding in congenital toxoplasmosis. The 91% in the asymptomatic infants at birth vs the 64% in the symptomatic group have, no further deterioration in their vision 10 years later.

The outcome of children with congenital cytomegalovirus infection depends also on the presence of symptoms at birth. Microcephaly, intracerebral calcifications and chorioretinitis are risk factors for poor neurodevelopmental outcome.

The symptomatic infants will develop in 50% sensorineural hearing loss, 55% mental retardation and 20% chorioretinitis vs the <5% in the asymptomatic infants at birth. Infants with congenital infection should be followed into adult hood.

Key words: congenital infection, neurodevelopmental outcome

Longterm outcome in children with congenital rubella, toxoplasmosis and cytomegalovirus

N. Krallis, S. Andronikou

Neonatal Intensive Care Unit , University Hospital of Ioannina

Correspondence: S. Andronikou,
University of Ioannina
Medical School, Child Health Dept
PO Box 1186, Ioannina 451 10
Tel :26510 -99322-99326
Fax:26510 97038/97102

Summary

The commoner longterm complications in children with congenital rubella are thyroid dysfunction and insulin dependent diabetes mellitus. In adult life, the 90% have severe hearing problems and 50% ocular damage. Only 1/3 of them live a normal life. Infants with congenital toxoplasmosis without

Βιβλιογραφία

1. Cooper LZ, Alford CA. Rubella. In Remington and Klein. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Fifth edition. Saunders 2001, pp 347-388.
2. Gregg NMCA. Congenital cataract following German measles in the mother. Trans Ophthalmol Soc Aust 3: 35-46;1941.
3. Mesner MA, Dods L, Harley JD. A twenty-five year follow-up of congenital rubella. Lancet 1967; 2: 1347-1350.
4. McIntosh ADG, Mesner MA. A fifty-year follow-up of congenital rubella. Lancet 1992; 340: 414-415.
5. Forrest JM, Turnbull F, Sholler GF, Hawker RE, Martin F, Doran TT, Burgess M. Gregg's congenital rubella patients 60 years later. MJA 2002; 177: 664-667.
6. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. Diabetes Care 2002; 25: 829-834.
7. Noticeboard. Congenital rubella-50 years on. Lancet 1991; 337:668.
8. Munroe Stan. A survey of late emerging manifestations of congenital rubella in Canada. Canadian Deafblind and Rubella Association. 1999.
9. Takasu N, Ikema T, Komiya I, Mimura G. Forty-year observation of 280 Japanese patients with congenital rubella syndrome. Diabetes Care. 2005; 28(9):2331-2332.
10. Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, Maguire JH,

- Lynfield R, Stechenberg B, et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional *Toxoplasma* Working Group. *N Engl J Med* 1994;330:1858-1863.
11. Koppe JG, Loewer-Sieger DH, de Roever-Bonnet H. Results of 20 years follow up congenital toxoplasmosis. *Lancet*, 1986; 254-256.
 12. Schmidt DR, Hogh B, Andersen O, Fuchs J, Fledelius H, Petersen E. The national neonatal screening programme for congenital toxoplasmosis in Denmark: results from the initial four years, 1999-2002. *Archives of Disease in childhood* 2006; 91: 661-665.
 13. Roisen N, Swisher CN, Stein MA, Hopkins J, Boyer KM, Holfels E, Mets MB, Stein L, Patel D, Meier P, et al. Neurologic and developmental outcome in treated congenital toxoplasmosis. : *Pediatrics*. 1995 Jan;95(1):11-20.
 14. Safadi MA, Berezin EN, Farhat CK, Carvalho ES. Clinical presentation and follow up of children with congenital toxoplasmosis in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2003 Oct;7(5):325-331.
 15. Wallon M, Kodjikian L, Binquet C, Garweg J, Fleury J, Quantin C, Peyron F. Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. : *Pediatrics*. 2004 Jun;113(6):1567-1572.
 16. McLeod R, Boyer K, Karrison T, Kasza K, Swisher C, Roizen N, Jalbrzikowski J, Remington J, Heydemann P, Noble AG, Mets M, Holfels E, Withers S, Ltkany P, Meier P; Toxoplasmosis Study Group. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis*. 2006 May 15;42(10):1383-1394.
 17. Gras L, Gilbert RE, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on the risk of intracranial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis. *Int J Epidemiol*. 2001; 30(6):1309-1313.
 18. Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ*. 1999 Jun 5;318(7197):1511-1514.
 19. Stagno S. Cytomegalovirus. In Remington and Klein. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Fifth edition. Saunders 2001, pp 389-424.
 20. Pass RF, Fowler KB, Boppana S. Progress in cytomegalovirus research. In Landini MP (ed). *Proceedings of the Third International Cytomegalovirus Workshop*. Bologna, Italy, June 1991. London, Excerpta Medica, 1991, pp 3-10.
 21. Boppana SB, Fowler Kb, Vaid Y, et al. Neurodiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital CMV infection. *Pediatrics* 99: 409-414, 1997.
 22. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2001; 138(3); 325-331.
 23. Rivera L, Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2002; 110:762-767.
 24. Coats DK, Demmler GJ, Paysse EA, Du LT, Libby C. Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. *J AAPOS* 2000; 4(2): 110-116.
 25. Williamson WD, Demmler GJ, Percy AK, Catlin FI. Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 1992 Dec;90(6):862-866.
 26. Barbi M, Binda S, Caroppo S, Ambrosetti U, Corbetta C, Sergi P. A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Jan;22(1):39-42.
 27. Boppana SB, Fowler KB, Pass RF, Rivera LB, Bradford RD, Lakeman FD, Britt WJ. Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden in infancy and hearing loss. *J Pediatr*. 2005 Jun;146(6):817-23.
 28. Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, Boppana SB, Britt WJ, Pass RF. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *J Am Acad Audiol*. 2000 May;11(5):283-90.
 29. Numazaki K, Fujikawa T. Chronological changes of incidence and prognosis of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infections in Sapporo, Japan. *BMC infectious diseases*. 2004; 4:22-26.
 30. Conboy TJ, Pass RF, Britt WJ, McFarland CE, Boll TJ. Intellectual development in school-aged children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infections. 1986; 77 (6): 801-806.
 31. Kashden J, Frison S, Fowler K, Pass RF, Boll TJ. Intellectual assessment of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Dev Behav Pediatr*. 1998 Aug;19(4):254-259.
 32. Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, Boppana S, Britt WJ, Pass RF. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 1997 Apr;130(4):624-630.
 33. Neto EC, Rubin R, Schultz J, Giugliani R. Newborn screening for congenital infections diseases. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1069-1073.