

# Το νεογνό με ενδομήτρια αναστολή της αύξησης (Κλινικά χαρακτηριστικά, επιπλοκές, αντιμετώπιση)

Γεώργιος Λιόσης, Άννα Δασκαλάκη, Παναγιούλα Μέξη, Γεωργία Νύκταρη

Γενικό Νοσοκομείο Μαιευτήριο Έλενα Ε. Βενιζέλου

Αλληλογραφία: Γ. Λιόσης

Πλατεία Ε. Ε. Βενιζέλου 2, Αθήνα Τηλ.: & Fax: 210 6467165, Κιν.: 6944715227

E-mail: agelios@otenet.gr

## Περίληψη

Τα νεογνά με χαμηλό βάρος για την ηλικία κύησης τους, χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες με σημαντικές διαφορές όσον αφορά την πρόγνωση, την κλινική εικόνα, αλλά και τις επιπλοκές που εμφανίζουν αμέσως μετά τη γέννηση. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει τα νεογνίδια εκείνα που γεννήθηκαν μικρά γιατί ήταν προγραμματισμένα να γεννηθούν μικρά από το γενετικό υλικό που διέθεταν. Τα νεογνά αυτά δεν παρουσιάζουν παθολογία και οι μητέρες, αλλά και οι συγγενείς τους έχουν επίσης χαμηλό βάρος. Στα νεογνίδια αυτής της κατηγορίας το χαμηλό βάρος αντιστοιχεί στο κατώτερο όριο του φυσιολογικού και τους αποδίδεται διεθνώς ο όρος «Small for Gestational Age Infants» ή απλά με τα αρχικά (SGA). Παρά το γεγονός ότι ένας μικρός αριθμός από αυτά τα νεογνά μπορεί να παρουσιάσουν επιπλοκές αμέσως μετά τη γέννηση, η μετέπειτα ανάπτυξή τους είναι φυσιολογική. Στη δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνονται τα χαμηλού για την ηλικία τους βάρους γέννησης νεογνά, στα οποία κάποιος παθολόγος παράγοντας επέδρασε στη διάρκεια της κύησης και επέφερε αναστολή της ανάπτυξης τους. Για τα νεογνά αυτά τα τελευταία χρόνια έχει επικρατήσει ο όρος «Νεογνά με Ενδομήτρια Αναστολή της Αύξησης (Intrauterine Growth Restriction)» ή απλά (IUGR), σε αντιδιαστολή με τον παλαιότερο όρο «Ενδομήτρια Καθυστέρηση της Αύξησης (Intrauterine Growth Retardation)» που παραπέμπει συνειρμικά σε ένα νεογνό με διανοητική καθυστέρηση. Αντίθετα με τα SGA νεογνά που παρουσιάζουν σε πολύ μικρό αριθμό επιπλοκές μετά τη γέννηση τα IUGR εμφανίζουν σε μεγάλο ποσοστό σοβαρές επιπλοκές όπως ασφυξία υπογλυκαιμία υποθερμία υπερερυθραιμία και νεκρωτική εντεροκολίτιδα. Η άμεση και αποτελεσματική αντιμετώπιση των επιπλοκών αυτών μπορεί να μειώσει σημαντικά την σημαντική θνησιμότητα και νοσηρότητα που εμφανίζουν τα νεογνά αυτά αμέσως μετά τη γέννηση

Λέξεις κλειδιά: Νεογνό Ενδομήτρια Αναστολή της Αύξησης, Νεογνό Χαμηλού βάρους γέννησης

## Εισαγωγή

Αναφορά στο βάρος γέννησης υπάρχει από το 1700, από τον διάσημο στην εποχή του μαιευτήρα Mauriceau που ανέφερε ότι το βάρος του νεογέννητου πρέπει να είναι γύρω στις 15 λίβρες, βάρος εξωπραγματικό. Φαίνεται όμως ότι οι μετρήσεις τότε γινόντουσαν με ζυγαριές της αγοράς που μετρούσαν λανθασμένα (ξύγγικα). Πραγματική επιστημονική αναφορά στο βάρος του νεογνού συναντάμε στη βιβλιογραφία μόλις το 1919. Ο ερευνητής αναφέρει ότι όλα τα νεογνά κάτω από 2500g πρέπει να θεωρούνται πρόωρα. Τα νεογνά αυτά έχουν μεγάλες πιθανότητες να παρουσιάσουν σοβαρές επιπλοκές.<sup>1</sup>

Μόλις τα τελευταία 40 χρόνια οι ειδικοί άρχισαν, δειλά στην αρχή, να ξεχωρίζουν τα πρόωρα νεογνά από τα νεογέννητα εκείνα, που ήταν μεν τελειώμενα αλλά δεν κατάφεραν να φτάσουν το βάρος που θα έπρεπε να είχαν, σύμφωνα με το γενετικό δυναμικό που διέθεταν. Το 1961 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) όρισε ότι μεταξύ των χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών υπάρχει μια ιδιαίτερη κατηγορία νεογνών με βάρος γέννησης κάτω από 2500 γραμμάρια που όμως δεν είναι πρόωρα.<sup>2</sup> Οι αναφορές αυτές του Παγκόσμιου Οργανισμού

Υγείας, έγιναν περισσότερο κατανοητές με την εφαρμογή των καμπυλών ανάπτυξης που πρώτη η Lubcenco το 1963 εισήγαγε στην μελέτη ανάπτυξης των νεογέννητων.<sup>3</sup> Σύμφωνα λοιπόν με τις καμπύλες αυτές υπάρχουν τρεις διαφορετικές ομάδες νεογέννητων ανάλογα με το βάρος γέννησης τους εικόνα 1.

1. Τα νεογνά που το βάρος γέννησης τους είναι μεταξύ της 10ης και 90ης εκατοστιαίας θέσης για την ηλικία κύησης τους.
2. Τα νεογνά που έχουν βάρος γέννησης πάνω από την 90 εκατοστιαία θέση στις καμπύλες ανάπτυξης.
3. Τα νεογνά που το βάρος γέννησης τους βρίσκεται κάτω από την 10η εκατοστιαία θέση ή κάτω από δύο σταθερές αποκλίσεις (2SD) για την ηλικία κύησης τους.

Η τρίτη κατηγορία περιλαμβάνει νεογνά που παρουσιάζουν σε μεγάλο βαθμό ιδιαίτερα προβλήματα. Τα προβλήματα αυτά εμφανίζονται είτε αμέσως μετά τη γέννηση, όπως η περιγεννητική ασφυξία, η υπογλυκαιμία, και η υποθερμία, είτε πολύ αργότερα, ακόμα και πολλά χρόνια μετά την ενηλικίωση. Η παγκόσμια Οργάνωση Υγείας αλλά και οι περισσότεροι ειδικοί που ασχολούνται με την αύξηση του εμβρύου, του νεογνού και του βρέφους θεω-



**Εικόνα 1:** α) Πρόωρο και δυστροφικό νεογνό 34 εβδομάδων κύησης, β) Νεογνό 39 εβδομάδων με σοβαρή καθυστέρηση της ανάπτυξης, γ) Νεογνό με κανονική ανάπτυξη 40 εβδομάδων κύησης.

ρούν ότι κατώτερο όριο στις καμπύλες αύξησης είναι η 10η εκατοστιαία ή αλλιώς το βάρος που βρίσκεται κάτω από δύο σταθερές αποκλίσεις (2SD) κάτω από τον μέσο όρο βάρους για την συγκεκριμένη ηλικία κύησης του νεογέννητου. Υπάρχουν όμως, αρκετοί ερευνητές που κατεβάζουν περισσότερο τον πήχυ και θεωρούν σαν κατώτερο όριο την 5η ή ακόμα και την τρίτη εκατοστιαία θέση.

Ακόμα και σήμερα, μετά από την τεράστια βελτίωση των μεθόδων παρακολούθησης και φροντίδας του εμβρύου, τα νεογνά με χαμηλό για την ηλικία κύησης τους βάρος παρουσιάζουν 5-30 φορές μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνησιμότητα από αυτά με κανονικό βάρος γέννησης.<sup>4</sup> Στην κατηγορία των τελειομένων νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης <2500 g η περιγεννητική θνησιμότητα είναι 5 έως ακόμα και 30 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τα νεογνά που το βάρος γέννησης βρίσκεται στο μέσον όρο βάρους. Στην ιδιαίτερα ευάλωτη κατηγορία των νεογνών που το βάρος γέννησης είναι <1500g, αλλά είναι τελειόμηνα, η θνησιμότητα είναι 70-100 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τα φυσιολογικού βάρους γέννησης τελειόμηνα νεογνά.<sup>5</sup>

Παρά το γεγονός ότι το ποσοστό των χαμηλού για την ηλικία κύησης νεογνών αναμένεται να είναι περίπου 10%, σύμφωνα με τον ορισμό ενός νεογνού με χαμηλό για την ηλικία του βάρος γέννησης. Το ποσοστό αυτό γίνεται μικρότερο, όταν για την αξιολόγηση του χρησιμοποιηθούν σύγχρονες καμπύλες αύξησης που παρουσιάζονται παρακάτω. Στις καμπύλες αυτές, γίνεται διόρθωση για το βάρος αλλά και τον φαινότυπο της μητέρας, την φυλή, το φύλο, αλλά και τοπικούς παράγοντες, όπως το υψόμετρο. Στις Η.Π.Α. το ποσοστό ενδομήτριας καθυστέρησης της αύξησης κυμαίνεται γύρω στο 4-7% του γενικού πληθυσμού. Σε χώρες με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο το ποσοστό είναι σημαντικά υψηλότερο. Το ποσοστό γέννησης νεογνών με χαμηλό για την ηλικία κύησης τους βάρος (SGA) είναι και ένας από τους σημαντικότερους δείκτες περιγεννητικής φροντίδας μιας χώρας ή μιας πληθυσμιακής ομάδας. Σημαντικός δείκτης περιγεννητικής φροντίδας είναι και το ποσοστό προώρων προς τελειόμηνα δυστροφικά νεογνά. Σαν παράδειγμα αναφέρεται ότι το 1992 στο Μαιευτήριο Βενιζέλου η σχέση προώρων / δυστροφικά τελειόμηνα νεογνά ήταν για τον ελληνικό πληθυσμό 1.46 ενώ για τους οικονομικούς μετανάστες η σχέση αυτή ήταν 0.96. Το 2003 η σχέση αυτή ήταν 2.5 και για τις δύο ομάδες,<sup>6</sup> γεγονός που δείχνει βελτίωση του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου των μεταναστών και ίσως καλύτερη πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας της χώρας.

## **Νεογνό Χαμηλού βάρους γέννησης για την ηλικία κύησης (SGA) και νεογνό με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (IUGR) διαχωρισμοί και ομοιότητες**

Μέχρι πριν από λίγα χρόνια, στη διεθνή βιβλιογραφία, όλα τα νεογνά με βάρος γέννησης μικρότερο από το βάρος που θα έπρεπε να είχαν σύμφωνα με την ηλικία κύησης τους, ονομάζονταν με τον όρο «Μικρά για την Ηλικία Κύησης τους» (Small for Gestational Age). Σε πολλές μελέτες περιγράφονταν σαν νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (Intrauterine Growth Retardation). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι δύο όροι θεωρούνταν τότε ταυτόσημοι, ανεξαρτήτως αν τα νεογνά αυτά παρουσίαζαν παθολογία ή ήταν φυσιολογικά. Τα τελευταία χρόνια η συστηματική μελέτη των Χαμηλού Βάρους Γέννησης για την ηλικία κύησης νεογνών - (SGA) - έδειξε ότι τα νεογνά αυτά θα πρέπει να χωρισθούν σε δύο επιμέρους ομάδες με σημαντικές διαφορές, όσον αφορά τις αιτίες, την παθοφυσιολογία και το ποσοστό εμφάνισης επιπλοκών. Τούτο όμως δεν σημαίνει ότι μεταξύ των δύο ομάδων δεν υπάρχουν και κοινά σημεία.

Στην πρώτη ομάδα περιλαμβάνονται τα νεογνά εκείνα που γεννιούνται με χαμηλό βάρος, γιατί σύμφωνα με το γενετικό υλικό που διαθέτουν έχουν προγραμματισθεί να γεννηθούν μικρά. Τα νεογνά αυτά δεν παρουσιάζουν παθολογία και οι μητέρες, αλλά και οι συγγενείς τους έχουν επίσης χαμηλό βάρος. Στα νεογέννητα αυτά το χαμηλό βάρος αντιστοιχεί στο κατώτερο όριο του φυσιολογικού και τους αποδίδεται διεθνώς ο όρος «Small for Gestational Age Infants» ή απλά με τα αρχικά (SGA). Παρά το γεγονός ότι ένας μικρός αριθμός από αυτά μπορεί να παρουσιάσουν επιπλοκές αμέσως μετά τη γέννηση, η μετέπειτα ανάπτυξή τους είναι φυσιολογική. Η ομάδα αυτή αφορά το 70% περίπου των χαμηλού για την ηλικία τους βάρους γέννησης νεογνών. Στη δεύτερη ομάδα περιλαμβάνονται τα χαμηλού για την ηλικία τους βάρους γέννησης νεογνά, στα οποία κάποιος παθογόνος παράγοντας επέδρασε στη διάρκεια της κύησης και επέφερε αναστολή της ανάπτυξής τους. Για τα νεογνά αυτά, τα τελευταία χρόνια έχει επικρατήσει ο όρος «Νεογνά με Ενδομήτρια Αναστολή της Αύξησης (Intrauterine Growth Restriction)» ή απλά (IUGR), σε αντιδιαστολή με τον παλαιότερο όρο Ενδομήτρια Καθυστέρηση της Αύξησης (Intrauterine Growth Retardation), που παραπέμπει συνειρμικά σε ένα νεογνό με διανοητική κα-

θυστέρηση. Τα IUGR νεογνά αποτελούν το 30% των χαμηλού για την ηλικία κύησης βάρους γέννησης νεογνών. Τα νεογνά αυτής της ιδιαίτερα ευάλωτης κατηγορίας παρουσιάζουν σε ένα μεγάλο ποσοστό σοβαρές επιπλοκές, είτε αμέσως μετά την γέννηση είτε ακόμα και πολλά χρόνια αργότερα.<sup>7</sup> Είναι λοιπόν προφανές, ότι κάθε νεογνό Χαμηλού Βάρους Γέννησης για την ηλικία κύησης (SGA)-δεν είναι αναγκαστικά και ένα νεογνό με παθολογία, δηλαδή δεν υπήρξε αναγκαστικά επιβαρυντικός παράγοντας στη κύηση. Αντίθετα ο όρος IUGR νεογνό σημαίνει ότι υπάρχει παθολογία στην διάρκεια της κύησης. Σύμφωνα με τον Anderson<sup>5</sup> κάθε νεογνό που παρουσιάζει τα κριτήρια ενδομήτριας αναστολής της ανάπτυξης θα πρέπει να υποβάλλεται σε λεπτομερή έλεγχο ώστε να εξακριβωθεί ποια παθολογική κατάσταση προκάλεσε την ενδομήτρια αναστολή της ανάπτυξης και εάν είναι δυνατόν να αντιμετωπισθεί η κατάσταση αυτή.

Στις περισσότερες μονάδες η εκτίμηση ενός νεογνού γίνεται σύμφωνα με το βάρος γέννησης του. Με μόνο κριτήριο όμως το βάρος γέννησης, μπορεί ο ιατρός να οδηγηθεί σε λάθη και να μη γίνει σωστή εκτίμηση του νεογέννητου όσον αφορά την κατάσταση θρέψης που παρουσιάζει αμέσως μετά τη γέννηση, και που τελικά είναι το ζητούμενο. Το βάρος και μόνον σαν κριτήριο της ανάπτυξης δεν λαμβάνει υπ' όψιν τους παράγοντες που επηρεάζουν την ενδομήτρια αύξηση, όπως το ύψος και το βάρος της μητέρας, τον αριθμό των προηγούμενων γεννήσεων, τη φυλή, καθώς και το φύλο του νεογέννητου. Επομένως, η κλινική εμπειρία μας διδάσκει ότι η ακριβής εκτίμηση της αύξησης του νεογέννητου αμέσως μετά την γέννηση θα πρέπει να περιλαμβάνει και τις άλλες σωματομετρικούς παραμέτρους που καταμετρούνται σε κάθε γέννηση, όπως το μήκος σώματος και η περιμέτρος κεφαλής. Για παράδειγμα, ένα νεογέννητο 38 εβδομάδων κύησης, που το βάρος γέννησης του είναι στην 15η εκατοστιαία θέση θεωρείται σαν νεογνό με ενδομήτρια δυστροφία, εάν το νεογνό αυτό έχει περίμετρο κεφαλής και μήκος γέννησης στην 75η εκατοστιαία θέση.<sup>8</sup>

### **Συμμετρικό και ασύμμετρο νεογνό με ενδομήτρια αναστολή της αύξησης ( IUGR)**

Υπάρχουν τρεις φάσεις στην αύξηση του εμβρύου: α) πρώτη φάση, που είναι η περίοδος της κυτταρικής υπερπλασίας και αφορά τις πρώτες 16 εβδομάδες της ενδομήτριας ζωής. Στη φάση αυτή η αύξηση

του εμβρύου επιτυγχάνεται με τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, β) η φάση της κυτταρικής υπερπλασίας και υπερτροφίας μεταξύ 16-32 εβδομάδων και γ) η τρίτη φάση 32-40 εβδομάδων κύησης που χαρακτηρίζεται από γρήγορη αύξηση του εμβρύου λόγω υπερτροφίας των κυττάρων. Ανάλογα με την χρονική στιγμή που επέδρασε ο παράγοντας που προκάλεσε επιβράδυνση της ανάπτυξης, τα IUGR νεογνά χωρίζονται με τη σειρά τους σε δυο μεγάλες κατηγορίες με σημαντικές διαφορές στη κλινική εικόνα, που όμως μεταξύ τους υπάρχουν και πολλά κοινά σημεία. Στην πρώτη κατηγορία περιλαμβάνονται τα νεογνά που έχουν αναστολή της ενδομήτριας αύξησης, όπου όμως ο βλαπτικός παράγοντας έδρασε πολύ νωρίς, στη φάση δηλαδή της κυτταρικής υπερπλασίας. Η αναστολή λοιπόν αυτή αφορούσε όλα τα όργανα, όπως τον εγκέφαλο τον σκελετό και τα σπλάχνα. Στα νεογνά αυτά η αύξηση είναι χαμηλή σε σχέση με το γενετικό δυναμικό που διαθέτουν, αλλά αφορά συμμετρικά όλα τα όργανα. Αντίθετα, στη δεύτερη κατηγορία υπάρχει αναστολή της ενδομήτριας αύξησης πολύ αργότερα στη φάση της κυτταρικής υπερτροφίας. Στο στάδιο αυτό η αύξηση του εγκεφάλου και του σκελετού δεν επηρεάζονται σημαντικά. Τα νεογνά αυτά έχουν χαρακτηριστικά σχετικά μεγάλο κεφάλι και πολύ μικρή κοιλιά, γιατί η ανάπτυξη των σπλάχνων της κοιλιάς του μυϊκού και του υποδορίου ιστού είναι πολύ μειωμένη εικόνα 2. Η αύξηση δηλαδή του σώματος είναι ασύμμετρη και έτσι τα νεογνά αυτά λέγονται ασύμμετρα.<sup>9</sup> Στον πίνακα 1 φαίνονται οι διαφορές μεταξύ συμμετρικού και ασύμμετρου νεογνού.

Γενικά λοιπόν παράγοντες που οφείλονται στο ίδιο το έμβryo προκαλούν τη γέννηση συμμετρικών IUGR νεογνών. Αντίθετα, παράγοντες που οφείλο-



**Εικόνα 2:** ασύμμετρο IUGR νεογνό



**Πίνακας 1:** διαφορές μεταξύ συμμετρικού και ασύμμετρου νεογνού

	<b>Συμμετρικό</b>	<b>Ασύμμετρο</b>
Χρόνος δράσης	Νωρίς –πρώτο τρίμηνο	Αργά τέλος δευτέρου –τρίτο τρίμηνο
Μειωμένη ανάπτυξη του σώματος	Ναι	Ναι
Ponderal Index I	Φυσιολογικός	Χαμηλός
Επίδραση στην οστική ανάπτυξη	Ναι	Όχι
Αύξηση εγκεφάλου	Μειωμένη	Σχεδόν φυσιολογική
Κίνδυνος για επιπλοκές (Υπογλυκαιμία-ασφυξία κλπ)	Μικρός	Υψηλός
Αιτιολογία	Αφορά το ίδιο το έμβρυο πχ (γενετικές ανωμαλίες-λοιμώξεις κλπ)	Αφορά το ενδομήτριο περιβάλλον (πλακούντας-μητέρα)

νται στο περιβάλλον της μήτρας δρουν κυρίως στο τέλος του δευτέρου τριμήνου και στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Υπολογίζεται ότι το 30-50 % των εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών έχουν και IUGR, γεγονός το οποίο εκτός από την αναστολή στην αύξηση προκαλεί τελικά και την πρόωρη γέννηση του νεογνού.

Σύμφωνα με τον Subhani,<sup>8</sup> η ασύμμετρη αύξηση των νεογνών αυτών αντανακλά την ικανότητα τους να επαναρυθμίζουν την ροή του αίματος. Με τον τρόπο αυτό προφυλάσσουν από την υποξία ζωτικά όργανα, όπως ο πλακούντας, η καρδιά και ο εγκέφαλος, εις βάρος άλλων οργάνων όπως είναι τα σπλάχνα της κοιλιάς. Όπως έδειξε μεγάλος αριθμός μελετών εκτός από τον εγκέφαλο τα IUGR νεογνά έχουν και μεγάλη σχετικά καρδιά. Αντίθετα, το ήπαρ, ο θύμος και οι σκελετικοί μύες είναι μειωμένοι σε μέγεθος, σαν αποτέλεσμα του χρόνιου ενδομητρίου stress, με αποτέλεσμα μειωμένα αποθέματα γλυκογόνου. Το μικρό επίσης μέγεθος του θύμου ενδεχομένως να σημαίνει και πλημμελή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.<sup>10</sup>

Σημαντική είναι η συμβολή του " Ponderal Index" PI Πίνακας 2 στην διαφορική διάγνωση μεταξύ των δύο τύπων IUGR νεογνών. Ο "Ponderal Index" είναι σημαντικός δείκτης της αύξησης του μυϊκού συστήματος και των μαλακών ιστών που δεν επηρεάζεται από την ηλικία κύησης, το φύλο και την φυλή και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση του νεογνού που παρουσιάζει κακή θρέψη με σημαντική απώλεια της μυϊκής του μάζας και του υποδόριου λίπους.<sup>10</sup>

### **Ενδομήτρια αναστολή της αύξησης και προωρότητα**

Εδώ και 20 χρόνια είναι γνωστό ότι τα έμβρυα που

παρουσιάζουν ενδομήτρια αναστολή της αύξησης έχουν μεγάλο κίνδυνο να γεννηθούν πρόωρα. Η Hawdon<sup>10</sup> βρήκε ότι ένα πολύ μεγάλο ποσοστό εμβρύων, όπως αξιολογήθηκαν από το υπερηχογράφημα που τους έγινε στις 32 εβδομάδες, ήταν μικρά για την ηλικία τους. Ο Bukoski<sup>11</sup> σε μια πολύ πρόσφατη μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκαν ειδικές καμπύλες που λάμβαναν υπ' όψιν την ενδομήτρια δυστροφία, έδειξε ότι περίπου το ένα τέταρτο των νεογνών που γεννήθηκαν πρόωρα μετά από αυτόματο τοκετό δεν έφθαναν στην 5η εκατοστιαία θέση για τις καμπύλες αυτές, το ένα τρίτο δεν έφθανε την 10η, ενώ το 40% δεν κατάφερε να φθάσει την 25η εκατοστιαία θέση. Η ενδομήτρια αναστολή της αύξησης λοιπόν προηγείται κατα πολύ της έναρξης των συμπτωμάτων του προώρου νεογνού. Η επίδραση της ενδομητρίου δυστροφίας στην εκδήλωση του προώρου τοκετού είναι περισσότερο σημαντική στα πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης <34 εβδομάδων, αλλά και τα υπερώριμα νεογνά με ηλικία κύησης >41εβδομάδων. Υπολογίζεται ότι το ένα τρίτο των προώρων με ηλικία κύησης <34 εβδομάδων και το 15% των νεογνών πάνω από 41 εβδομάδες δεν καταφέρνουν να φτάσουν την 10η εκατοστιαία θέση στις ειδικές αυτές καμπύλες εκτίμησης.

### **Παραδοσιακές και νεότερες καμπύλες εκτίμησης της αύξησης των νεογνών**

Η εφαρμογή των πρώτων καμπυλών της αύξησης στην αξιολόγηση ενός νεογέννητου από την Lubchenco<sup>6</sup> το 1963, αποτέλεσε ένα σημαντικό εργαλείο στην αξιολόγηση της αύξησης ενός νεογνού αμέσως μετά τη γέννηση. Τις πρώτες αυτές καμπύλες ακολούθησε ένας μεγάλος αριθμός καμπυλών όπως αυτές των Mc Lean<sup>12</sup>, των Babson και Beda<sup>13</sup> του Gruenwald<sup>14</sup> και άλλες. Η εφαρμογή των κα-

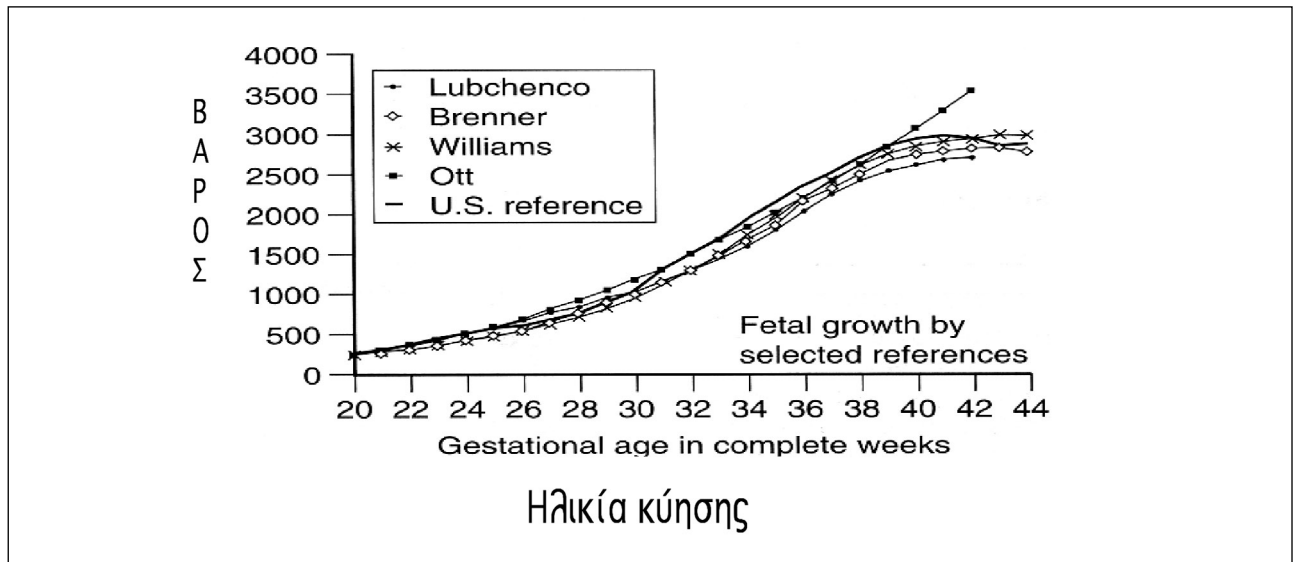
**Πίνακας 2: Ponderal Index στις διάφορες κατηγορίες νεογνών**

$Ponderal\ Index = \frac{\text{Βάρος σώματος (g)} \times 100}{\text{Μήκος σώματος}^3 (cm)}$
Φυσιολογικός δείκτης = 2,32-2,85
PI < 2,32 ασύμμετρο IUGR νεογνό
PI = 2,32 λεπτό αλλά φυσιολογικό νεογνό
PI > 2,85 παχύσαρκο νεογνό

μπύλων αυτών ανάπτυξης σε συγκεκριμένους πληθυσμούς έδειξε ότι υπήρχαν μεγάλες διαφορές μεταξύ τους. Στην εικόνα 3 φαίνονται οι διαφορές σε τέσσερις από τις καμπύλες που χρησιμοποιούνται περισσότερο. Είναι προφανές ότι υπάρχουν αρκετά σημαντικές διαφορές στις καμπύλες αυτές, ώστε ένα νεογνό που στη μια καμπύλη βρίσκεται στη 10η θέση στην άλλη καμπύλη βρίσκεται στην 5η θέση. Συγκεκριμένα, οι καμπύλες της Lubchenco παρουσιάζουν χαμηλότερο βάρος γέννησης σε σχέση με τις άλλες καμπύλες ανάπτυξης που φαίνονται στην εικόνα και αυτό γίνεται πολύ περισσότερο ξεκάθαρο όταν πλησιάζουμε στο τέλος της κύησης. Το εύρημα αυτό πιθανώς να εξηγείται από γεγονός ότι οι μετρήσεις της συγκεκριμένης ερευνητριας βασίστηκαν σε πληθυσμούς που ζούσαν στο Denver του Colorado, περιοχή που βρίσκεται σε μεγάλο υψόμετρο. Ο παράγοντας αυτός λοιπόν θα πρέπει να επηρεάζει το βάρος γέννησης. Είναι σημαντικό να

τονισθεί ότι οι καμπύλες ανάπτυξης είναι βασισμένες σε έναν συγκεκριμένο πληθυσμό, ο οποίος περιέχει ομάδες με μεγάλες διαφορές όσον αφορά την φυλή το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο την ηλικία της μητέρας τον αριθμό των γεννήσεων αλλά και τη διατροφή. Οι παράγοντες αυτοί είναι γνωστό ότι επηρεάζουν σημαντικά την ανάπτυξη του εμβρύου. Επομένως, οι διακυμάνσεις του βάρους γέννησης μπορεί να διαφέρουν σημαντικά από την μια πληθυσμιακή ομάδα στην άλλη. Σαν παράδειγμα αναφέρεται ότι ο μέσος όρος βάρους για ένα νεογνό που γεννιέται στη Ν. Γουινέα είναι 2400g, ενώ το φυσιολογικό βάρος σε άλλες περιοχές όπως στην Πολυνησία ή τα νησιά Φώκλαντ, όπου οι κάτοικοι καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες ψαρικών, είναι πολύ μεγαλύτερο.

Μια ιδανική αξιολόγηση λοιπόν, δεν μπορεί να βασίζεται μόνον σε μετρήσεις που αφορούν μια και μόνον κάθε φορά σωματομετρική παράμετρο, όπως το βάρος σώματος, η περίμετρος κεφαλής το μήκος σώματος ή ακόμα και τον Ponderal Index. Υπήρχε λοιπόν μεγάλη ανάγκη να βρεθούν τρόποι αξιολόγησης της ενδομήτριας αύξησης που εκτός των σωματομετρικών μετρήσεων θα έπρεπε να λαμβάνουν υπ' όψιν και όλους τους παράγοντες που δυνητικά επηρεάζουν την ενδομήτρια αύξηση. Οι σημαντικότεροι από τους παράγοντες αυτούς είναι ο φαινότυπος της μητέρας (το βάρος και το ύψος της μητέρας), ο αριθμός των προηγούμενων κύσεων, η εθνικότητα, το κάπνισμα, κλπ. Από την πλευρά του εμβρύου και του νεογνού σημαντικοί



**Εικόνα 3: Διαφορές στις καμπύλες ανάπτυξης**  
(Alexander GR Kaufman RB et al: A United States national Reference For Fetal Growth. Obstet Gynecol 87:163 1996).

### **Πίνακας 3: Παράγοντες που ευθύνονται για ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης**

#### **Παράγοντες από τη μητέρα**

- Μικρή ή μεγάλη ηλικία της μητέρας
- Κακές κοινωνικοοικονομικές συνθήκες
- Ελαττωμένη Πρόσληψη βάρους στη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης
- Ασθένειες της μητέρας πριν ή στη διάρκεια της κύησης (διαβήτης - προεκλαμψία)
- Πρώτος τόκος
- Έλλειψη ιατρικής φροντίδας στην εγκυμοσύνη
- Εθνικότητα π.χ. για τις ΗΠΑ οι Αφροαμερικάνοι
- Πολυϋδράμνιο
- Ενδομήτριες λοιμώξεις

Λήψη φαρμάκων: στεροειδή, προπανολόνη Αμφεταμίνες, Αντιμεταβολίτες, αιθανόλη, στεροειδή, Βρωμιούχα, βαρφαρίνη

#### **Παράγοντες από το έμβryo**

- Ανωμαλίες στα χρωμοσώματα πχ τρισωμία
- Νοσήματα του μεταβολισμού
- Συγγενείς λοιμώξεις (τοξοπλάσμωση – ερυθρά- CMV)

#### **Ανωμαλίες του πλακούντα**

##### *Πολλαπλά έμφρακτα*

- Λάχνες χωρίς αγγείωση
- Αρτηρίτις των τελικών κλάδων της μηριαίας
- Φλεγμονώδεις λάχνες (όπως σε συγγενείς λοιμώξεις -TORCH)
- Πολλαπλές κήσεις (μειωμένη επιφάνεια του ενδομητρίου για τον πλακούντα αγγειακές αναστομώσεις)

#### **Όγκοι του πλακούντα αιμαγγείωμα χοριοαγγείωμα**

- Μερική μύλη κύησης
- Προδρομικός πλακούντας – πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα
- Μονήρης ομφαλική αρτηρία, θρόμβωση των ομφαλικών αγγείων, ανώμαλη είσοδος των ομφαλικών αγγείων

παράγοντες που καθορίζουν την αύξηση είναι το φύλο και η ηλικία κύησης.

Τα τελευταία χρόνια λοιπόν, οι παραδοσιακές σωματομετρικές καμπύλες αύξησης άρχισαν σιγά -σιγά να αντικαθίστανται από στατιστικά- μαθηματικά πρότυπα αξιολόγησης που βασίζονται στον συνδυασμό παραγόντων που επηρεάζουν την ενδομήτρια αύξηση για το υπό αξιολόγηση νεογνό. Με τα πρότυπα αυτά αξιολογείται το δυναμικό που διαθέτει το συγκεκριμένο νεογνό και έτσι δίνεται μια εικόνα για την αύξηση που θα πρέπει να έχει κατά την διάρκεια της ενδομήτριας ζωής. Εάν λοιπόν το νεογνό έχει μικρότερη αύξηση από την αναμενόμενη θεωρείται ότι έχει ενδομήτρια αναστολή της αύξησης.

Ο Garite<sup>15</sup> σε μια μελέτη, που περιέλαβε 40.000 κήσεις, με την βοήθεια τέτοιου πρωτοποριακού στατιστικού προτύπου κατάφερε να συνδυάσει τα ευρήματα των ενδομήτριων μετρήσεων του εμβρύ-

ου με τη βοήθεια των υπερήχων με παράγοντες της μητέρας και του εμβρύου, όπως το βάρος και το ύψος της μητέρας στην αρχή της κύησης, η εθνικότητα αλλά και το φύλο του εμβρύου και η ηλικία κύησης του. Με τη βοήθεια του προτύπου αυτού μπόρεσε να δώσει το βάρος γέννησης που θα έπρεπε να είχε το συγκεκριμένο νεογνό, εάν δεν υπήρχαν επιβλαβείς παράγοντες και επομένως να καθορίσει με μεγάλη ευαισθησία εάν το υπό αξιολόγηση νεογνό έχει ή όχι IUGR. Ο συγκεκριμένος ερευνητής προχώρησε πιο πέρα δίνοντας με μεγάλη προσέγγιση τον σχετικό κίνδυνο θνησιμότητας, που είχαν τα υπό αξιολόγηση νεογνά.

#### **Αιτιολογία**

Στον πίνακα 3 φαίνεται ότι ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων που αφορούν την μητέρα το ίδιο το έμβryo ή τον πλακούντα μπορεί να επηρεάσουν

την ανάπτυξη του εμβρύου. Οι Penrose και Penrose<sup>16</sup> υπολόγισαν ότι ένα περίπου 40 % των περιπτώσεων γέννησης IUGR νεογνών αποδίδεται σε γενετικούς παράγοντες που αφορούν το ίδιο το έμβρυο ή τη μητέρα. Το υπόλοιπο ποσοστό θα πρέπει να αποδοθεί σε παράγοντες που έχουν να κάνουν με το ενδομήτριο περιβάλλον του εμβρύου.<sup>15</sup> Στις περισσότερες όμως περιπτώσεις η αιτία της ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης παραμένει άγνωστη.

### Κλινική εικόνα

Η διάγνωση ενός νεογνού με ενδομήτρια δυστροφία παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες, Όπως προαναφέρθηκε, η διάγνωση δεν μπορεί να γίνει μόνον από το βάρος γέννησης. Πολλές φορές είναι δύσκολο να ξεχωρίσει κανείς το νεογνό, που απλώς είναι μικρό για την ηλικία κύησης του, από το νεογνό με πραγματική ενδομήτρια δυστροφία. Η κλινική εξέταση απαιτεί εξονυχιστικό έλεγχο για τυχόν σημεία που παραπέμπουν σε κάποια αιτία, που οδήγησε στην ενδομήτρια δυστροφία. Για παράδειγμα δυσμορφία ή παράξενο προσωπείο «Funny Looking Face», παραμορφώσεις στα άνω ή τα κάτω άκρα, ή ακόμα και η ύπαρξη ανώμαλων γραμμών στις παλάμες και τα πέλματα, μπορεί να οδηγήσουν στη διάγνωση χρωμοσωματικών ανωμαλιών. Διαμαρτίες στην διάπλαση των οφθαλμών όπως, μικροφθαλμία, χοριοαμφιβληστροειδίτις, καταρράκτης, ή γλαύκωμα, σε συνδυασμό με ηπατοσπληνομεγαλία και εξάνθημα, παραπέμπει σε συγγενή λοίμωξη. Γενικά τα συμπτώματα που παρουσιάζει ένα νεογνό με ενδομήτρια δυστροφία φαίνονται στον πίνακα 4.

Γύρω από την κλινική εικόνα, αλλά και τις επιπλοκές που παρουσιάζουν τα IUGR νεογνά, υπάρχουν πολλές λανθασμένες απόψεις που διδάσκονται στα αμφιθέατρα ή γράφονται ακόμα και στα συγγράμματα. Μια από αυτές είναι και η άποψη ότι τα νεογνά αυτά έχουν επιτάχυνση της νευρολογικής εξέ-

λιξης. Η εντύπωση αυτή υπάρχει γιατί τα νεογνά αυτά συγκρίνονται με νεογνά με παρόμοιο βάρος και όχι με νεογέννητα που έχουν την ίδια ηλικία κύησης. Η κλινική εξέταση των νεογνών αυτών δείχνει ότι η θέση, οι ενεργητικές και οι παθητικές κινήσεις αντιστοιχούν στην ηλικία κύησης του νεογνού. Τα νευρολογικά αυτά συμπτώματα δίδουν πολύτιμες πληροφορίες στην εκτίμηση της ηλικίας κύησης του νεογέννητου, εκτός βέβαια εάν συνυπάρχει κάποιο νευρολογικό ή μεταβολικό πρόβλημα. Η γενική εικόνα ενός νεογνού με ήπια ή μέτρια ενδομήτρια δυστροφία είναι αυτή ενός υπερκινητικού και πολλές φορές ανήσυχου νεογνού. Επίσης, μπορεί να παρουσιάζουν τρόμο, χωρίς να συνυπάρχει και υπογλυκαιμία. Ο μυϊκός τους τόνος μπορεί να εναλλάσσεται από υποτονία σε υπερτονία και τα αντανακλαστικά να είναι αυξημένα. Αντίθετα, τα νεογνά με σοβαρή δυστροφία παρουσιάζουν απάθεια έχουν μειωμένο μυϊκό τόνο, τα τερόνια και τα απτικά αντανακλαστικά είναι μειωμένα, η κινητικότητα είναι γενικά ελαττωμένη και παρουσιάζουν χαρακτηριστικά μεγάλη εξάντληση μετά από τους χειρισμούς. Ένα επίσης συχνό εύρημα είναι ο ανώμαλος κύκλος ύπνου που έχουν τα νεογνά αυτά. Η εκδήλωση των συμπτωμάτων που προαναφέρθηκαν δείχνει ότι τα νεογνά έπασχαν από χρόνια και σοβαρή ενδομήτρια δυστροφία και ότι το Κ.Ν.Σ έχει επηρεασθεί σημαντικά. Η εικόνα του δέρματος είναι επίσης χαρακτηριστική, σαν αποτέλεσμα της απουσίας του υποδορίου λίπους, που του δίνει την όψη γερασμένου δέρματος που αφήνει πτυχές. Το σμήγμα είναι μειωμένο για δύο κυρίως λόγους: α) λόγω της μειωμένης αιμάτωσης του δέρματος του, σαν αποτέλεσμα της χρόνιας υποξαιμίας και β) της μειωμένης παραγωγής οιστρογόνων, που προάγουν σε φυσιολογικά έμβρυα την παραγωγή του σμήγματος. Χωρίς την παραγωγή του σμήγματος το δέρμα είναι εκτεθειμένο απ' ευθείας στο αμνιακό υγρό και έτσι παίρνει την εικόνα γεροντικού δέρματος που απολεπίζεται. Η απολέπιση αυτή εμφανίζεται στις παλάμες και τα πέλματα κυρίως.

### Πίνακας 4: κλινική εικόνα νεογνού με ενδομήτρια αναστολή της ανάπτυξης

- Σχετικά μεγάλο κεφάλι σε σχέση με το σώμα
- Μικρή χαλαρή κοιλιά με σκαφοειδή εικόνα (χρειάζεται διαφορική διάγνωση από την διαφραγματοκήλη)
- Χαλαρό δέρμα πολλές φορές ξηρό με απολέπιση μπορεί να είναι κεχωρωμένο με μηκόνιο
- Μεγάλα νύχια ιδιαίτερα στα τελειόμηνα ή τα υπερώριμα IUGR νεογνά, που μπορεί να είναι χρωματισμένα με μηκόνιο
- Γεροντικό - μαραμμένο προσωπείο
- Μεγάλη απόσταση των πηγών του εγκεφάλου ή εφίπλευση των ραφών-μεγάλη πρόσθια πηγή
- Λεπτός, μαραμμένος ομφαλός, πολλές φορές κεχωρωμένος με μηκόνιο



Ιδιαίτερα οι πτυχές των πελμάτων απεικονίζονται έντονα, είναι βαθύτερες και δίνουν την εικόνα ωριμότερου δέρματος. Οι μαστοί επίσης των νεογνών αυτών είναι υποπλαστικοί, γιατί η ανάπτυξη τους επηρεάζεται από την μειωμένη άρδευση του δέρματος, αλλά και την μειωμένη έκκριση των οιστρογόνων που παρουσιάζουν τα IUGR νεογνά.

### Επιπλοκές

Σε κανένα κεφάλαιο της νεογνολογίας δεν υπάρχουν τόσες παρανοήσεις και λανθασμένες απόψεις, όσες υπάρχουν στο κεφάλαιο που περιγράφει τα IUGR νεογνά. Είναι από όλους σχεδόν τους ερευνητές αποδεκτό ότι τα νεογνά αυτά παρουσιάζουν σε πολύ μεγάλη συχνότητα σοβαρές επιπλοκές μετά τη γέννηση. Παρ' όλα αυτά είναι πολλές οι μελέτες (ακόμη και σχετικά πρόσφατες) που αναφέρουν ότι η ενδομήτρια δυστροφία προκαλεί κατά κάποιο τρόπο ωρίμανση ορισμένων συστημάτων, με αποτέλεσμα τα νεογνά αυτά να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα επιβίωσης. Σύμφωνα με τους ερευνητές αυτούς συστήματα όπως το αναπνευστικό, ωριμάζουν γρηγορότερα, με αποτέλεσμα τα νεογνά αυτά να παρουσιάζουν σε μειωμένη συχνότητα αναπνευστικά προβλήματα.<sup>17</sup> Οι μελέτες αυτές όμως παρουσιάζουν σημαντικά λάθη σχεδιασμού. Το σημαντικότερο από τα λάθη αυτά είναι ότι συνέκριναν τις επιπλοκές που παρουσιάζαν τα δυστροφικά νεογνά με νεογνά του ίδιου βάρους και όχι της ίδιας ηλικίας κύησης. Ο Creasy και οι συνεργάτες του σε μια πρόσφατη μεγάλη έρευνα που περιλάμβανε 29.916 πρόωρα νεογνά (23-34 εβδ.) έδειξε ότι τα IUGR πρόωρα νεογνά είχαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου ενώ χρειάζονταν σε πολύ μεγαλύτερο ποσοστό αναπνευστική υποστήριξη την 28 ημέρα της ζωής και παρουσίαζαν σε πολύ μεγαλύτερη συχνότητα νεκρωτική εντεροκολίτιδα και αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας από τα πρόωρα νεογνά που είχαν την ίδια ηλικία κύησης, χωρίς όμως ενδομήτρια δυστροφία.<sup>18</sup> Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τα νεογνά με χαμηλό για την ηλικία κύησης τους βάρος παρουσίαζαν 5-20 φορές μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνησιμότητα από τα νεογνά με κανονικό βάρος γέννησης.<sup>4</sup> Τα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (<1500 g) που είναι όμως τελειώματα, έχουν θνησιμότητα 70-100 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τα φυσιολογικού βάρους γέννησης νεογνά.

Η χρόνια ασφυξία που παρουσιάζουν τα νεογνά αυτά είναι υπεύθυνη για ένα μεγάλο αριθμό σοβαρών επιπλοκών που παρουσιάζουν. Το ποσοστό των εμβρυϊκών θανάτων είναι ιδιαίτερα αυξημένο.

Τα περισσότερα από τα έμβρυα χάνονται μεταξύ 38-42 εβδομάδων κύησης. Προσεκτική παρακολούθηση της κύησης και τοκετός στον σωστό χρόνο μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο γέννησης νεκρού εμβρύου. Στα IUGR νεογνά η υποξαιμική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, η παραμονή εμβρυϊκής κυκλοφορίας, η μυοκαρδιοπάθεια, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, αλλά και οι πολλαπλές σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες που παρουσιάζουν, ευθύνονται για το μεγαλύτερο ποσοστό νεογνικής θνησιμότητας και νοσηρότητας που παρουσιάζουν τα νεογνά αυτά.<sup>19</sup>

### 1) Ασφυξία

Η περιγεννητική ασφυξία είναι το συχνότερο πρόβλημα που παρουσιάζουν τα IUGR νεογνά. Σύμφωνα με τον Anderson και τους συνεργάτες του το 50% των IUGR νεογνών παρουσιάζουν οξέωση στη γέννηση.<sup>5</sup> Αμέσως μετά τη γέννηση, έχουν στον ομφάλιο αυξημένο γαλακτικό ενώ το PH μπορεί να είναι φυσιολογικό. Τα νεογνά με ενδομήτρια αναστολή της αύξησης είναι ήδη επηρεασμένα από το χρόνιο stress και δεν μπορούν να ανταποκριθούν σε καταστάσεις που μειώνουν ακόμα περισσότερο τη ροή του αίματος στα διάφορα όργανα. Ακόμα και οι φυσιολογικές ωδίνες του τοκετού μπορεί να προκαλέσουν συνθήκες σοβαρής ενδομήτριας ασφυξίας σε ένα νεογνό που ο πλακούντας του λειτουργεί οριακά. Η σοβαρή ασφυξία και η οξέωση, με επακόλουθο τη μειωμένη αιματική ροή στον εγκέφαλο και την καρδιά, οδηγεί σε καταστολή του Κ.Ν.Σ., έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιακή κάμψη, που οδηγεί στον θάνατο. Το ποσοστό των εμβρυϊκών θανάτων στα IUGR νεογνά είναι πολύ μεγάλο. Επιπλέον, μετά την γέννηση παρουσιάζουν σε μεγάλη συχνότητα πνευμονική υπέρταση, υποξαιμική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια και εισρόφηση μηκωνίου. Η αναστροφή της ροής του αίματος, ώστε να εξασφαλισθεί αίμα για τα ζωτικά όργανα όπως ο εγκέφαλος και η καρδιά, έχει σαν αποτέλεσμα την ακόμα πιο έντονη ισχαιμία στα λιγότερο ζωτικά όργανα. Με τον τρόπο αυτό, η μειωμένη ροή του αίματος στο έντερο προκαλεί ισχαιμική νέκρωση του εντέρου, με αναστολή της εντερικής κινητικότητας και σοβαρή ισχαιμία-νέκρωση, που οδηγεί στην εκδήλωση νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, με επακόλουθα την εντερική νέκρωση και ρήξη του εντέρου. Η νεφρική ισχαιμία επίσης μπορεί να οδηγήσει σε σωληναριακή νέκρωση και οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

## 2) Διαταραχές της θερμοκρασίας

Η δυσλειτουργία του πλακούντα που παρουσιάζουν τα έμβρυα με ενδομήτρια αναστολή της αύξησης οδηγεί σε ελαττωμένη αποβολή της θερμότητας από αυτά με αποτέλεσμα σε αρκετές περιπτώσεις να εμφανίζονται αυξημένη θερμοκρασία.<sup>20</sup> Όταν γεννηθούν τα IUGR νεογνά διαθέτουν μειωμένα αποθέματα φαιού λίπους και αντιδρούν στις πρώτες ενεργειακές ανάγκες μετά την γέννηση, καταναλώνοντας το λίπος αυτό σαν πρώτη ενεργειακή εφεδρεία. Πολύ γρήγορα όμως, ιδιαίτερα εάν παραμένουν εκτεθειμένα σε ψυχρό περιβάλλον, εξαντλούνται τα αποθέματα του φαιού λίπους. Επιπλέον, η χρόνια ενδομήτρια δυστροφία εξαντλεί τα αποθέματα των κατεχολαμινών, με αποτέλεσμα το φαιό λίπος σε πολλές περιπτώσεις να μη μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά.

Μελέτες που έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια έδειξαν ότι τα IUGR νεογνά έχουν μικρό θερμο-ουδέτερο εύρος σε σχέση με τα φυσιολογικά. Η παραγωγή θερμότητας δεν μπορεί να φτάσει το επίπεδο των απωλειών ιδιαίτερα εάν η έκθεση στο ψύχος είναι παρατεταμένη. Επιπλέον, έχουν μεγάλο κεφάλι και μεγάλη επιφάνεια σε σχέση με τον όγκο του σώματος, καθώς και δέρμα λεπτό, χωρίς υποδόριο λίπος, οπότε η απώλεια θερμότητας είναι πολύ μεγάλη.

Όπως προαναφέρθηκε τα νεογνά αυτά έχουν πολύ μεγάλο κεφάλι σε σχέση με το σώμα τους ιδιαίτερα, τα νεογνά εκείνα στα οποία ο επιβαρυντικός παράγοντας, που προκάλεσε την ενδομήτρια δυστροφία επέδρασε προς το τέλος της κύησης (ασύμμετρα IUGR νεογνά). Έχουν λοιπόν μεγάλες ενεργειακές ανάγκες, για τον επιπλέον λόγο ότι ο εγκέφαλος των νεογνών καταναλώνει μεγάλες ποσότητες οξυγόνου και γλυκόζης για την παραγωγή ενέργειας. Όταν συνυπάρχουν υπογλυκαιμία και ασφυξία, σαν αντισταθμιστικός μηχανισμός παρουσιάζεται και καταστολή του Κ.Ν.Σ. και μείωση της έκκρισης των κατεχολαμινών. Οι μηχανισμοί αυτοί ελαττώνουν την παραδοσιακή αντίδραση στο ψύχος που είναι η αύξηση της λειτουργίας των σκελετικών μυών με αύξηση των κινήσεων των άνω και κάτω άκρων, ακόμα και τρόμο. Σαν αντιστάθμισμα, ο οργανισμός του δυστροφικού νεογνού μειώνει την κατανάλωση οξυγόνου από τον εγκέφαλο τις πρώτες ώρες μετά τον τοκετό, ώστε να αντιμετωπίσει τις αυξημένες ενεργειακές του ανάγκες.

Η αποτελεσματική ανάνηψη των νεογνών αυτών και η χορήγηση αμέσως μετά τη γέννηση των θρεπτικών ουσιών που θα του εξασφαλίσουν την ενέργεια που του χρειάζεται, είναι κομβικό σημείο για

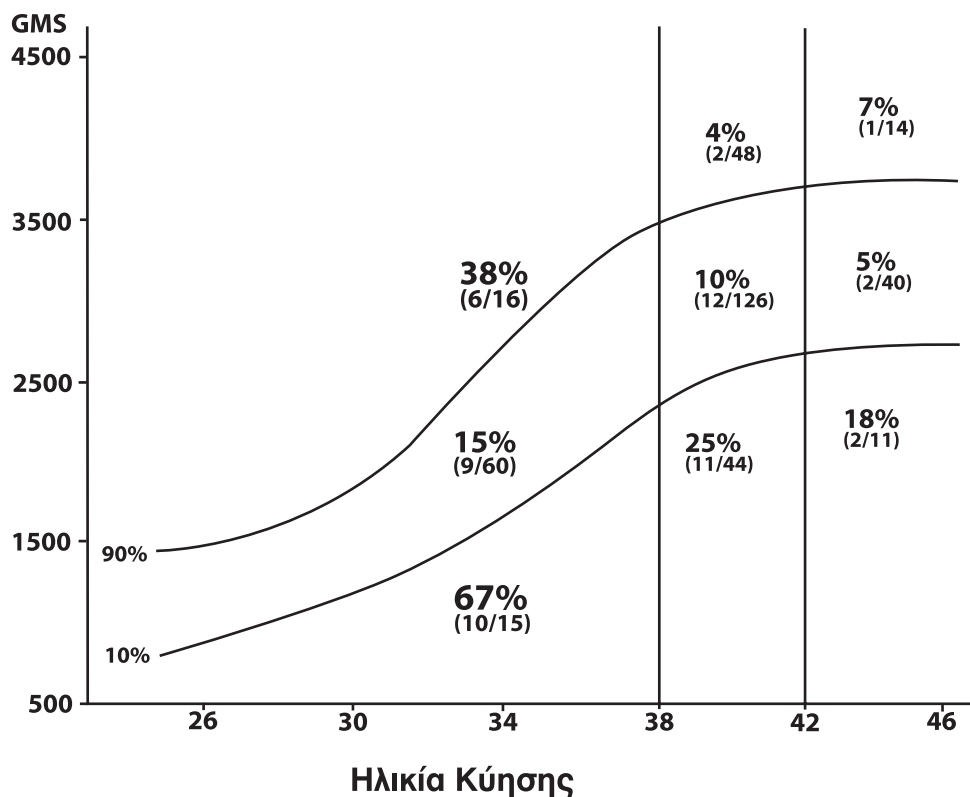
να προληφθούν ο θάνατος ή τα μόνιμα νευρολογικά προβλήματα. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει, ότι μια αξιόπιστη ένδειξη, ότι ένα νεογέννητο με ενδομήτρια αναστολή της ανάπτυξης αντιμετωπίστηκε αποτελεσματικά, είναι η αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου από τον εγκέφαλο. Η ανάνηψη λοιπόν θα πρέπει να γίνεται σε θερμο-ουδέτερο περιβάλλον, το νεογέννητο θα πρέπει να στεγνώνεται καλά και να μπαίνει σε θερμοκοιτίδα ανάνηψης και θα πρέπει αμέσως να φορά καπελάκι που έχει προηγουμένως θερμοανθεί κατάλληλα.

## 3) Υπογλυκαιμία

Η υπογλυκαιμία είναι ένα από τα συχνότερα προβλήματα που παρουσιάζουν τα νεογνά με ενδομήτρια δυστροφία. Όσο σοβαρότερη είναι η ενδομήτρια δυστροφία τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος να εμφανίσει το νεογνό υπογλυκαιμία.<sup>21</sup> Ο κίνδυνος αυτός είναι μεγαλύτερος τις πρώτες τρεις ημέρες της ζωής εικόνα 4. Υπογλυκαιμία όμως με ή χωρίς κετοναίμια, πριν από τα γεύματα μπορεί να εμφανίζεται ακόμα και εβδομάδες μετά την γέννηση. Στο φυσιολογικό νεογνό, τις πρώτες ώρες μετά τη γέννηση, η γλυκογονόλυση αποτελεί την κυριότερη πηγή γλυκόζης. Τις επόμενες ώρες όταν τα αποθέματα γλυκογόνου αρχίζουν να εξαντλούνται, η παραγωγή γλυκόζης στα φυσιολογικά νεογνά εξασφαλίζεται με την κινητοποίηση του γαλακτικού οξέως και με μετατροπή των αμινοξέων σε γλυκόζη (γλυκονεογένεση). Τα IUGR νεογνά δεν μπορούν να μετατρέψουν τα αμινοξέα σε γλυκόζη.<sup>22</sup> Η πειραματική χορήγηση φαινυλαλανίνης στη διάρκεια υπογλυκαιμίας, που είναι το κλειδί στη διαδικασία



Εικόνα 4: Χαρακτηριστική κλινική εικόνα νεογνού με ήπια ή μέτρια ενδομήτρια δυστροφία. Απεικονίζεται το χαρακτηριστικό ζωηρό βλέμμα που παρουσιάζουν τα νεογνά αυτά



**Εικόνα 5:** Ποσοστό υπογλυκαιμίας (γλυκόζη < 30 mg /dl) τα πρώτα 30 λεπτά της ζωή ανάλογα με το βάρος γέννησης και την ηλικία κύησης.

της γλυκονεογένεσης, δεν κατάφερε να ανεβάσει την γλυκόζη του αίματος, εύρημα που δείχνει ότι στα νεογνά με ενδομήτρια αναστολή της ανάπτυξης κάποιοι παράγοντες που δεν είναι γνωστοί ακόμα και παίζουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση της υπογλυκαιμίας υπολειπόμενων.<sup>23</sup> Εκτός όμως από τα ελαττωμένα αποθέματα του γλυκογόνου του ήπατος και των μυών και την ελαττωμένη ικανότητα νεογλυκογένεσης που εμφανίζεται τις πρώτες ημέρες, τα IUGR νεογνά έχουν και μειωμένες τις εναλλακτικές πηγές ενέργειας του οργανισμού. Αμέσως μετά τη γέννηση, τα νεογνά αυτά, έχουν χαμηλά επίπεδα ελευθέρων λιπαρών οξέων σε σχέση με τα φυσιολογικά νεογνά. Τα επίπεδα των λιπαρών οξέων και των κετονικών σωμάτων βρέθηκε ότι έχουν απόλυτη συσχέτιση με τις τιμές της γλυκόζης του αίματος. Επιπλέον, τα νεογνά αυτά έχουν και μειωμένη ικανότητα χρησιμοποίησης των ελευθέρων λιπαρών οξέων. Η αδυναμία χρησιμοποίησης της εναλλακτικής αυτής πηγής ενέργειας συμβάλει σημαντικά στην εκδήλωση της υπογλυκαιμίας στα νεογνά με ενδομήτρια αναστολή της ανάπτυξης. Σημαντικό επίσης ρόλο στην εκδήλωση

της υπογλυκαιμίας θα πρέπει να παίζει και η έλλειψη του ρυθμιστικού ρόλου των κατεχολαμινών, που όπως προαναφέρθηκε είναι σημαντικά μειωμένες λόγω της χρόνιας υποξίας. Τα IUGR νεογνά μπορεί να παρουσιάζουν αυξημένη έκκριση γλυκαγόνης η οποία όμως αυξημένη γλυκαγόνη δεν καταφέρει να ανεβάσει τα επίπεδα γλυκόζης. Σημαντικό ρόλο παίζει επίσης η υπερινσουλιναίμια ή ακόμα και η αυξημένη ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη που παρουσιάζουν τα νεογνά αυτά.<sup>24</sup>

Η θεραπεία της υπογλυκαιμίας θα πρέπει να είναι άμεση και αποτελεσματική. Η γλυκόζη αίματος θα πρέπει να μετρείται αμέσως μετά τη γέννηση, σε όλα τα χαμηλού βάρους για την ηλικία κύησης τους νεογνά. Τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος θα πρέπει να διατηρούνται σε επίπεδα >45mg/dL ή >2.5 mmol/L. Στα τελειόμηνα ή τα μεγάλα πρόωρα που έχουν και IUGR νεογέννητα, η γρήγορη σίτιση μπορεί να προλάβει την εκδήλωση υπογλυκαιμίας. Στα μικρά πρόωρα, αλλά και τα νεογνά που εκτός από την ενδομήτρια αναστολή της αύξησης παρουσιάζουν και άλλα προβλήματα, που καθιστούν αδύνατη τη εντερική σίτιση, αμέσως μετά τη γέννηση

θα πρέπει να αρχίζει ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης 10 % με ροή 4-8 mg/kg/min. Η αρχική αυτή ροή χορήγησης εξατομικεύεται, ανάλογα με τα αποτελέσματα των μετρήσεων που θα πρέπει να γίνονται κάθε 30-60 min, και μέχρι τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος να διατηρούνται σταθερά πάνω από 45mg/dL ή 2.5 mmol/L. Όταν τα επίπεδα της γλυκόζης σταθεροποιηθούν οι μετρήσεις γίνονται λιγότερο συχνά, αλλά δεν θα πρέπει να σταματάνε, έως ότου το νεογνό φτάσει να παίρνει μόνον γάλα. Νεογνά που έχουν σοβαρή υπογλυκαιμία <20 mg/dL, που παραμένει πάνω από 10-30 λεπτά, ή παρουσιάζουν σπασμούς ή κώμα, θα πρέπει να λαμβάνουν μια δόση γλυκόζης 10% 200mg/Kg ή 2ml /Kg, που θα ακολουθείται από χορήγηση γλυκόζης 10% σε μια ροή 4-8 mg/kg/min όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Τα νεογνά με ενδομήτρια αναστολή της αύξησης που έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν υπογλυκαιμία είναι τα ασύμμετρα λεπτόσωμα νεογνά όπως αξιολογούνται από τον Ponderal Index, καθώς επίσης και τα ασφυκτικά νεογνά.

#### 4) Υπεργλυκαιμία

Τα πολύ πρόωρα και δυστροφικά νεογνά παρουσιάζουν σε αρκετά μεγάλη συχνότητα υπεργλυκαιμία. Τα νεογνά αυτά παρουσιάζουν συγχρόνως και χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης, που φαίνεται ότι ευθύνεται για την εκδήλωση της υπεργλυκαιμίας, σημαντικοί επίσης επιβαρυντικοί παράγοντες φαίνεται να είναι τα αυξημένα επίπεδα ορμονών που εκκρίνονται λόγω του χρόνιου stress. Οι κυριότερες από τις ορμόνες αυτές είναι η κορτιζόλη, η επινεφρίνη και η γλυκαγόνη. Από την άλλη μεριά, η θεραπευτική χορήγηση ινσουλίνης στα νεογνά αυτά προκαλεί άμεση και μεγάλη πτώση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος γεγονός που δείχνει ότι υπάρχει φυσιολογική ή ακόμα και μεγαλύτερη του φυσιολογικού ευαισθησία στην ινσουλίνη.<sup>21</sup>

#### 5) Πολυκυτταραιμία-σύνδρομο υπεργλοιοιότητας

Ένα μεγάλο ποσοστό των IUGRνεογνών παρουσιάζουν πολυκυτταραιμία. Ο Kliegman και οι συνεργάτες του<sup>23</sup> έδειξαν ότι το 50 % των τελειομήνων με χαμηλό για την ηλικία τους βάρος γέννησης παρουσίασαν αιματοκρίτη >60 %. Το 17 % από τα νεογνά αυτά είχε Ht>65%, ενώ αντίστοιχα μόνον το 5% των φυσιολογικών νεογνών παρουσιάζει παρόμοιες τιμές υψηλού Ht. Από τους διάφορους ερευνητές έχουν γίνει προσπάθειες να δοθεί απάντηση στο ερώτημα γιατί αυτά τα νεογνά παρουσιάζουν πολυκυτταραιμία. Η αύξηση της ερυθρο-

ποίησης, μέσω της χρόνιας υποξίας, θα πρέπει να είναι η σημαντικότερη αιτία. Σε έναν βαθμό θα πρέπει να συμμετέχουν και οι μικρομεταγγίσεις, που γίνονται πολλές φορές από την μητέρα στο έμβρυο, λόγω της ασφυξίας. Παρά το γεγονός ότι τα περισσότερα νεογνά που έχουν υψηλό αιματοκρίτη είναι ασυμπτωματικά ένας αρκετά σημαντικός αριθμός από τα IUGR νεογνά και ιδιαίτερα τα άρρενα, παρουσιάζουν σοβαρές επιπλοκές, όπως, ασφυξία υπογλυκαιμία και νεκρωτική εντεροκολίτιδα, που σε ένα ποσοστό αποδίδονται και στην πολυκυτταραιμία.

#### Συμπερασματικά

Το νεογέννητο με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (IUGR) παρουσιάζει σοβαρή παθολογία. Κάθε νεογνό που γεννιέται με χαμηλό για την ηλικία του βάρος γέννησης (SGA), θα πρέπει να αξιολογηθεί προσεκτικά, ώστε να διαπιστωθεί εάν πραγματικά έχει IUGR, ή απλώς είναι ένα νεογνό που το γενετικό του υλικό το προδιαθέτει να γεννηθεί μικρό. Στην περίπτωση που από την αξιολόγηση προκύπτει ότι πραγματικά έχει IUGR, θα πρέπει να γίνει εξονυχιστικός έλεγχος για να διαπιστωθούν και εάν είναι δυνατό να αντιμετωπισθούν τα αίτια που προκάλεσαν την ενδομήτρια δυστροφία. Κεφαλαιώδους σημασίας είναι να τεθεί εγκαίρως στην ενδομήτρια ζωή η διάγνωση της καθυστέρησης της αύξησης, ώστε να γεννηθεί στο κατάλληλο κέντρο που διαθέτει την υποδομή και το προσωπικό. Με τον τρόπο αυτό οι επιπλοκές που πιθανόν να παρουσιάσει μετά την γέννηση θα αντιμετωπισθούν άμεσα και αποτελεσματικά ώστε να μειωθεί στο ελάχιστο η μεγάλη θνησιμότητα και νοσηρότητα που παρουσιάζουν τα νεογνά αυτά.

## The Intrauterine Growth Restriction

G. Liosis, A. Daskalaki, P. Mexi, G. Niktari

General Obstetric Hospital "Elena E. Venizelou"

Correspondence: G. Liosis  
E. E. Venizelou Sq. 2, Athens  
Tel. & Fax: +30 210 6467165, +30 6944715227  
E-mail: agelios@otenet.gr



## Summary

The terms Intrauterine Growth Restriction (IUGR) and Small for Gestational Age (SGA), traditionally have been used synonymously, but recent literature suggests that SGA and IUGR are separate entities. This differentiation has practical application because the diagnosis of a SGA infant does not point toward any specific pathology and their birth weight simply represent the extreme of the spectrum of neonatal size. On the other hand the decreased fetal growth rate associated with IUGR implies an adaptation to an unfavourable intrauterine environment and may result in permanent alterations in metabolism, growth, and development. The diagnosis of an IUGR implies a pathological process necessitating further etiologic evaluation. Two types of IUGR traditionally have been described -symmetric (or non-head sparing) and (asymmetric or head sparing). IUGR infants and especially the asymmetric cases, may demonstrate significant mortality and a high number of complications just after birth (eg. Respiratory distress syndrome, sepsis, intraventricular hemorrhage asphyxia, hypoglycaemia, hypothermia and polycythemia. Infants with IUGR should be delivered in centers where a team of obstetricians, neonatologists and nursing staff is familiar with the management of these high risk infants.

*Key words:* Intrauterine Growth Restriction (IUGR), Small for Gestational Age (SGA)

## Βιβλιογραφία

- Bernstein I, Gabbe SG: Intrauterine Growth Restriction. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Annas GJ, (eds). Normal and Problem Pregnancies. 3ed. New York: Churchill-Livingstone. 1996:863-86.
- Dunn PM. The Search for Perinatal definitions and standards Acta Paediatr Scand .1985 ;Suppl. 319: 7-16.
- Lubchenco LO. The High Risk Infant. Vol. XIV. In Schaffer AJ, Markowitz M, eds. Major Problems in Clinical Paediatrics. Philadelphia: WB Saunders. 1976; 81:84
- Allen MC. Developmental outcome and follow up of the small for gestational age infant. Semin Perinatol. 1984;8:123-156
- Anderson MS, Hay WW: Intrauterine Growth Restriction and the Small for Gestational Age infant. in Avery GB (ed). Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn. Philadelphia. 156 JB Lippincott. 1999: 411-444.
- Magaziotou J, Grigoriadou D, Fotiou E, Apostolidou P, Karakos C, Liosis G. The changing face of vital statistics during a thirty years period in a Greek Perinatal Center. XVIII European Congress of Perinatal Medicine Athens November. 20-23 2004.
- Peleg D, Kennedy MC Hunter SK. Intrauterine growth restrictions: Identification and management. American Family Physician. 1998: vol 58 (2):1-8.1998.
- Subhani M: Intrauterine Growth Restriction In : Spitzer AR ed. Intensive Care of the Fetus and Neonate. 2th ed. Philadelphia. Elsevier Mosby. 2005: 135- 148.
- Fetal Growth Restriction. In: Cuningham FG (ed) Williams Obstetrics. 20th ed. Stamford , Conn: Apleton and Lange 1997: 333- 54.
- Hawdon JM, Platt MPW. Metabolic adaptation in small for gestational age infants. Arch Dis Child. 1993;68:262-268.
- Bukowski R: Fetal growth potential and pregnancy Outcome. Semin Perinatol 2004. 28;1 (February):51-57.
- Usher RH, McLean F Intrauterine growth of live born Caucasian infants at sea levels. Standards obtained from measurements 17 dimensions of infants born between 25-44 weeks. J Pediatr. 1969;74: 901.
- Babson SG, Benda GI : Growth curves for the clinical assessment of infants of varying gestational age. J Pediatr. 1976 ;89:814.
- Gruenwald P: Growth of human fetus : Normal growth and its variation .Am J Obstet Gynecol. 1966; 94:112.
- Garite TJ, Reese C, James AT: Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. Am J Obstet Gynecol 2004;191:481-487.
- Penrose LS, Penrose LS (eds) Recent Advances in Human Genetics. London. Churchill Livingstone. 1961:831.
- Procionoy RS, Garcia-Prats JA et al: Hyaline membrane disease and intraventricular haemorrhage in small for gestational infants. Arch Dis Child . 1980; 55:502-5.
- Creasy RK , Resnik R: Intrauterine growth restriction . in Creasy RK, Resnik R, eds. Maternal - Fetal Medicine Principles And Practice. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders. 1994: 558-74.
- Hawdon JM, Platt MPW. Metabolic adaptation in small for gestational age infants. Arch Dis Child. 1993;68:262-268
- Sinclair J. Heat production and thermoregulation in the small for date infant. Pediatr Clin North Am. 1970;17:147-158.
- Tamura RK, Sabbagha RE, Deep R, et al: Diminished growth of fetuses born preterm after spontaneous labor or rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 1984;148: 1105-111.
- Hawdon JM ,Weddell A, Aynsley-Green A, et al : Hormonal and metabolic responses to hypoglycemia in

- small for gestational infants. Arch Dis Child. 1993;68:269.
23. Kliegman R M : Intrauterine growth retardation in Farnarof A A Martin RJ (eds). Neonatal Perinatal Medicine 6th ed. St Louis Mosby 1997: 203-284.
24. Haymond M et al: Increased gluconeogenic substrates in the Small for Gestational Age Infant. N Engl J Med. 1974; 291-294.