



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΕΘΝΙΚΗΣ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ



**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΘΕΜΑ: ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΟΠΛΑΣΙΑ
ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΕΜΒΡΥΙΚΟ ΑΣΚΙΤΗ ΣΤΗΝ ΕΚ
ΓΕΝΕΤΗΣ ΜΟΛΥΝΣΗ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΙΟ ΠΑΡΑ ΤΗΝ
ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

ΕΠΟΠΤΕΥΩΝ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΣ: ΚΑΤΣΙΚΗΣ ΗΛΙΑΣ ΔΡ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ-
ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΤΗΣ ΚΑΛΥΒΙΑΡΗ ΒΙΡΓΙΝΙΑΣ-ΕΥΑΓΓΕΛΙΑΣ
(ΑΜ:4026/2014)

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| |
|-----------------------|
| Ευχαριστίες.....σελ.5 |
| Περίληψη.....σελ.6 |
| Abstract.....σελ.7 |
| Πρόλογος.....σελ.8 |
| Εισαγωγή.....σελ.9 |

Γενικό μέρος εργασίας

| |
|--|
| Κεφαλαίο 1. Ορισμοί.....σελ.12 |
| Κεφάλαιο 2. Ιστορική αναδρομή στον προγεννητικό έλεγχο.σελ.13 |
| Κεφάλαιο 3. Ιστορική αναδρομή στην πνευμονική υποπλασία.....σελ.15 |
| Κεφάλαιο 4. Είδη ασκιτή.....σελ.15 |
| Κεφάλαιο 5. Μετάδοση.....σελ.16 |
| Κεφάλαιο 6. Διάγνωση – Συμπτώματα.....σελ.17 |
| Κεφάλαιο 7. Θεραπεία – Πρόληψη.....σελ.18 |
| 7.1 Φάρμακα |
| Κεφάλαιο 8. Παραδείγματα.....σελ.20 |
| 8.1. Παράδειγμα 1 |
| 8.2. Παράδειγμα 2 |
| 8.3. Παράδειγμα 3 |

8.4.Παράδειγμα 4

8.5.Παράδειγμα 5

| |
|------------------------------------|
| Συζήτηση – Συμπεράσματα.....σελ.34 |
| Επίλογος.....σελ.36 |
| Βιβλιογραφία.....σελ.37 |
| Παραρτήματα.....σελ.40 |

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Κατσίκη Ηλία για τη στενή καθοδήγηση που μου προσέφερε στην εκπόνηση αυτής της πτυχιακής εργασίας, για το χρόνο που αφιέρωσε στον κριτικό σχολιασμό, καθώς επίσης και για το ενδιαφέρον που επέδειξε ως προς την έρευνα και την προσπάθεια να προσεγγιστεί μια τόσο άγνωστη, ακόμα, πάθηση. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω ιδιαίτερω την οικογένεια μου για την υποστήριξη που μου προσέφεραν όλο αυτό το χρονικό διάστημα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα πτυχιακή εργασία μελετήθηκε η πνευμονική υποπλασία που προκαλείται από εμβρυικό ασκιτή στην συγγενή μόλυνση από κυτταρομεγαλοϊό, παρά την εμβρυική θεραπεία (CMV). Πρόκειται για μια σπάνια πάθηση, αλλά με καταστροφική νοσηρότητα στα νεογνέννητα και πρόκληση άλλων παθήσεων (πχ κώφωση), στην περίπτωση που το νεογνό επιβιώσει. Στόχος ήταν η απόκτηση βαθύτερης γνώσης σχετικά με τα αίτια, τα συμπτώματα και κυρίως τους τρόπους αντιμετώπισης, καθώς αποτελεί μια πάθηση η οποία μελετάται ακόμα. Συγκεκριμένα, μέχρι και σήμερα, δεν υπάρχει κάποια γνωστή, πλήρως αποτελεσματική ιατρική παρέμβαση για τις πρώιμες μολύνσεις από κυτταρομεγαλοϊούς κατά τη διάρκεια της κύησης.

Για τη συγγραφή της εργασίας μελετήθηκαν επιστημονικές έρευνες και η χρήση διάφορων πειραματικών θεραπειών, άλλες φορές με αποτέλεσμα και άλλες όχι. Με βάση τις γνώσεις αυτές, λοιπόν, έγινε μια προσπάθεια να παρουσιαστεί όσο πιο κατανοητά γίνεται η ασθένεια και η σημαντικότητα της έγκαιρης εξέτασης και πρόληψης, ακόμη και αν τα ποσοστά επιβίωσης μετά τη θεραπεία είναι χαμηλά. Θα αναφερθούν επίσης κάποια ποσοστιαία αποτελέσματα που προέκυψαν από πειραματικές θεραπείες σε μεγάλες αριθμητικές ομάδες (εγκυμονούσες διάφορων ηλικιών με πρώιμη κυτταρομεγαλοϊκή μόλυνση), καθώς επίσης και τα συμπεράσματα που εξάγαμε.

Αξίζει να αναφερθεί πως τα αποτελέσματα είναι πρώιμα και ενδεικτικά, οπότε προτείνεται η περαιτέρω επιστημονική μελέτη και ανάλυση των δυνατοτήτων της όποιας θεραπείας.

ABSTRACT

During this paper we studied pulmonary hypoplasia caused by fetal ascites in congenital cytomegalovirus infection despite fetal therapy (CMV). It is a rare condition, but with catastrophic morbidity among babies and it causes other illnesses (ex. Deafness), in case the baby survives. The goal was to obtain deeper knowledge about the causes, the symptoms and mostly how to deal with it, as it is a condition still under study. Specifically, up until this day, there is not a known, fully effective medical intervention for early infections from cytomegalovirus during pregnancy.

In order to write this paper we studied scientific researches as well as the use of many experimental treatments, some with good results, while some others not. So, based on this knowledge, we tried to present in the most understandable way the illness and the importance of early examination and prevention, even if the survival rates after treatment are low. We will also mention some percentage results that came of experimental treatments in large groups (pregnant women with early cytomegalovirus infection), as well as their results.

It is worth mentioning that results are indicative and further scientific research and analysis of the potentials of any treatment, is required.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Κατά την εργασία αυτή τέθηκε το εξής ερώτημα: είναι η πνευμονική υποπλασία που προκαλείται από εμβρυικό ασκιτή στη συγγενή μόλυνση από κυτταρομεγαλοϊό μια αντιμετωπίσιμη πάθηση και αν όχι με ποιους τρόπους μπορεί να μειωθεί ο κίνδυνος και η θνησιμότητα που οφείλεται σε αυτή;

Το ερώτημα αυτό γεννάται από την ανάγκη για αξιόπιστη αντιμετώπιση του προβλήματος, δηλαδή από το μεγάλο ποσοστό νεογέννητων που δεν επιβιώνουν, παρά μόνο λίγες ώρες, μετά τη γέννα και τα προβλήματα που προκαλούνται στα μεταγενέστερα χρόνια, ακόμα και αν το νεογνό καταφέρει να επιζήσει.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πνευμονική υποπλασία, είναι ο όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τους πνεύμονες που είναι περιορισμένοι στην ανάπτυξη, με αποτέλεσμα να μειώνεται η ικανότητα τους να ανταλλάσσουν αναπνευστικά αέρια. Συνήθως, οι υποπλαστικοί πνεύμονες δεν είναι απλώς μικροί, αλλά είναι διαρθρωτικά ανώμαλοι. Η υποπλασία πνευμόνων σπάνια εμφανίζεται μεμονωμένα και συσχετίζεται με άλλες ενδομήτριες ανωμαλίες. Αν και σπάνια, σχετίζεται με σημαντική νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Με την πνευμονική υποπλασία σχετίζονται συνήθως ο περιορισμός της κανονικής θωρακικής ικανότητας ή κίνησης, συμπεριλαμβανομένου των δυσπλασιών του σκελετού και των ελαττωμάτων του κοιλιακού τοιχώματος. Σχετίζονται επίσης καταστάσεις που έχουν μαζική επίδραση, όπως η συγγενής διαφραγματική κήλη και υπεζωκοτικές κρίσεις, καθώς επίσης και καταστάσεις με μειωμένο αμνιακό υγρό, συμπεριλαμβανομένης πρόωρης ρήξης μεμβρανών και ουρογεννητικών ανωμαλιών. Η ικανότητα πρόβλεψης σοβαρής πνευμονικής υποπλασίας προγεννητικά βοηθάει στην οικογενειακή συμβουλευτική, καθώς και στη μαιευτική και νεογνική διαχείριση.

Η πνευμονική υποπλασία είναι μια διαταραχή στην ανάπτυξη των πνευμόνων. Τα χαρακτηριστικά της είναι μείωση του όγκου και του βάρους των πνευμόνων, η οποία οφείλεται σε ελάττωση του αριθμού των πνευμονικών κυττάρων, των αεροφόρων οδών και των κυψελίδων. Στα ανθρώπινα έμβρυα, η ανάπτυξη των πνευμόνων αρχίζει την 4^η εβδομάδα κύησης. Μέχρι τη 16^η εβδομάδα κύησης πραγματοποιείται η διαίρεση των αρχέγονων βρόγχων και μέχρι την 26^η εβδομάδα συμπληρώνεται η ανάπτυξη του τραχειοβρογχικού δέντρου και του αγγειακού δικτύου γύρω του. Ανωμαλία στην ανάπτυξη πριν την 26^η εβδομάδα, μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονική υποπλασία (πρωτοπαθή ή συνηθέστερα δευτεροπαθή). Η δευτεροπαθής συνήθως προκαλείται από τρεις μηχανισμούς : α) Συμπίεση του θώρακα, β) Απώλεια του πνευμονικού υγρού και γ) Ελάττωση των εμβρυικών αναπνευστικών κινήσεων. Πολύ συχνά οι μηχανισμοί αυτοί προκαλούν εμβρυικό ασκιτή.

Ο ασκιτής ορίζεται ως η συγκέντρωση ελεύθερου υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Αποτελεί συχνό κλινικό εύρημα με ποικιλία ενδό- και εξώ- περιτοναϊκών αιτιών. Η πιο συχνή αιτία ασκιτή (>75%) αποτελεί η κίρρωση του ήπατος, ενώ λιγότερο συχνά αίτια είναι οι κακοήθειες (10%), η καρδιακή ανεπάρκεια (3%), η φυματίωση (2%), η παγκρεατίτιδα (1%) και άλλα σπανιότερα αίτια. Οι ασθενείς

συνήθως εμφανίζουν κοιλιακή διάταση, άλλες φορές με και άλλες χωρίς πόνο και δυσφορία. Ο χρόνος εμφάνισης εξαρτάται από τα αίτια και κυμαίνεται από μέρες (λόγω τραύματος) ως μήνες (κακοήθης ασκίτης). Οι ασθενείς εμφανίζουν αύξηση βάρους, δύσπνοια και αίσθημα πρώιμου κορεσμού, που οφείλεται στη συγκέντρωση υγρού και την αυξημένη ενδοκοιλιακής πίεσης. Ανεξάρτητα από την αιτιολογία, εμφανίζουν κοιλιακή αμβλύτητα, μετακινούμενη αμβλύτητα και κυματιστό υγρό, καθώς επίσης και ευρύματα πλευρικής συλλογής.

Η διάγνωση του ασκίτη βασίζεται στο συνδυασμό κλινικής εξέτασης και κλινικής απεικόνισης (κυρίως με υπερηχογράφημα). Μετά τη διάγνωση πρέπει να διευκρινιστούν τα αίτια του ασκίτη. Για να επιτευχθεί αυτό απαιτείται παρακέντηση για αξιολόγηση του ασκίτικου υγρού, ώστε να φανεί αν υπάρχει μόλυνση, ή αν οφείλεται σε υπέρταση ή άλλα αίτια. Για το λόγο αυτό, αξιολογούνται κάποιοι παράμετροι στο υγρό.

1. Η εμφάνιση (διαυγές, θολό, αιματηρό, γαλακτώδες)
2. Το κλάσμα αλβουμίνη ορού / αλβουμίνη ασκίτικου υγρού (SAAG)
3. Ο απόλυτος αριθμός κυττάρων και ο τύπος τους
4. Η ολική συγκέντρωση λευκωμάτων
5. Η καλλιέργεια του ασκίτικου υγρού για παρουσία αερόβιων και αναερόβιων μικροβίων
6. Η συγκέντρωση γλυκόζης (κακοήθεια, λοίμωξη, διάτρηση εντέρου)
7. Η συγκέντρωση της γαλακτικής αφυδρογονάσης (κακοήθεια, λοίμωξη, διάτρηση εντέρου)
8. Η Gram χρώση (υποψία εντερικής διάτρησης)
9. Η συγκέντρωση αμυλάσης
10. Η καλλιέργεια φυματιώδους επιχρίσματος και η δραστηριότητα της αδενοσινικής δεαμινάσης
11. Η κυτταρολογική εξέταση και τα επίπεδα του CEA
12. Η συγκέντρωση τριγλυκεριδίων
13. Η συγκέντρωση χολερυθρίνης και
14. Το proBNP ορού

Η εμφάνιση ασκίτη στις μολύνσεις εμβρύων από κυτταρομεγαλοϊού αποτελεί έναν από τους κύριους λόγους εμφάνισης πνευμονικής υποπλασίας και κατ' επέκταση, σε πολύ μεγάλο ποσοστό, θάνατο στο νεογνό.

Η μόλυνση από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) ανακαλύφθηκε τη δεκαετία του '50 από την ίδια ομάδα γιατρών που ανακάλυψαν την πολιομυελίτιδα, την ιλαρά, την παρωτίτιδα και την ανεμοβλογιά. Παρ' όλα αυτά, η πρώτη επιστημονική έρευνα που εκδόθηκε για εμβόλιο αντιμετώπισης του CMV, χρειάστηκε σχεδόν 30 χρόνια, το 1984. Το 2000 η παραγωγή ενός εμβολίου κρίθηκε εξαιρετικά ακριβή και δύσκολη. Έκτοτε και μέχρι σήμερα δεν έχει υπάρξει αλλαγή στο κομμάτι του εμβολιασμού, παρότι οι υπόλοιπες τέσσερις ασθένειες που ανακαλύφθηκαν μαζί είναι πλήρως θεραπεύσιμες. Ο κυτταρομεγαλοϊός είναι ένας ιός έρπητα, ο οποίος προκαλεί μια

ανυπαρξία λοίμωξης σε άτομα με ανοσοκαταστολή. Σε όλο τον κόσμο, περίπου το 40% των ανθρώπων έχουν μολυνθεί με CMV. Ο ιός επιβιώνει στο εξωτερικό περιβάλλον για λίγες μέρες. Καταστρέφεται αν θερμανθεί για διάρκεια ενός λεπτού στους 100 βαθμούς Κελσίου, από την υπεριώδη ακτινοβολία και αν βρεθεί σε οξύνο περιβάλλον. Μπορεί επίσης να καταστραφεί από αντισηπτικά (π.χ. οινόπνευμα 70%) και απολυμαντικά (π.χ. χλωρίνη 10%). Ο χρόνος επώασης υπολογίζεται στις 3 έως 12 εβδομάδες. Σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή, αποδέκτες μοσχευμάτων και νεογνά, ο CMV μπορεί να προκαλέσει σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες εκδηλώσεις ασθενιών, όπως πνευμονία, αμφιβληστροειδίτιδα και τύφλωση, ηπατίτιδα, λοιμώξεις του πεπτικού συστήματος, κώφωση ή νοητική στέρηση.

Η μόλυνση ενός φυσιολογικού ξενιστή με ανθρώπινο κυτταρομεγαλοϊό (HCMV) ακολουθείται τόσο από κυτταρικές όσο και από χημικές ανοσολογικές αποκρίσεις για την αντιμετώπιση αυτού του ιού. Η σημασία της ανοσίας που προκαλείται από τα κύτταρα κατά του HCMV αποτελεί το λόγο της εμφάνισης σοβαρών και παρατεταμένων λοιμώξεων HCMV σε άτομα με συγγενείς, ιατρογενείς ή επίκτητες ανεπάρκειες. Αντίθετα, η μόλυνση στα περισσότερα άτομα με πρωτογενείς διαταραχές των κυττάρων Β συνήθως δεν είναι σοβαρή. Η φύση των διάφορων πτυχών της ανοσίας που προκαλείται από κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των αποκρίσεων Τ κυττάρων (CTL) και των επιπέδων φυσικών θανατηφόρων κυττάρων (NKC) και κυτταρικής κυτοτοξικότητας εξαρτωμένων από αντισώματα (ADCC) κατά τη διάρκεια της μόλυνσης, έχει χαρακτηριστεί λεπτομερώς σε ευπαθείς ομάδες. Σε μεγάλο βαθμό, η παρουσία ή απουσία CMV αποκρίσεων σχετίζεται αντιστρόφως με τη σοβαρότητα της μόλυνσης, όπως και τα επίπεδα δραστηριότητας NKC και ADCC.

Πρόκειται για έναν κοινό ιό που μπορεί να επηρεάσει ανθρώπους όλων των ηλικιών. Εάν ένας οργανισμός μολυνθεί μια φορά, ο ιός παραμένει σε όλη τη διάρκεια της ζωής του ατόμου. Οι περισσότεροι ενήλικες, ακόμα και παιδιά, που θα μολυνθούν από CMV δε θα έχουν ενδείξεις ή συμπτώματα και κυρίως δε θα υπάρξουν μακροπρόθεσμες επιπτώσεις. Όταν όμως ένα νεογνό προσβληθεί από τον ιό πριν τη γέννα, μέσω της μητέρας, η CMV προκαλεί σοβαρά προβλήματα και θάνατο. Είναι μια από τις κύριες αιτίες κώφωσης στα παιδιά, και γενικότερα των παιδικών αναπηριών. Προκαλεί περισσότερα γενετικά ελαττώματα και θανάτους από το Σύνδρομο Down, την Τοξοπλασμάτωση (από περιττώματα γάτας) ή τη Λιστερίωση (από μαλακό τυρί).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΟΡΙΣΜΟΙ

Πριν την περαιτέρω ανάλυση κρίθηκε σκόπιμο να αναφερθούν μερικοί ορισμοί για την καλύτερη κατανόηση του κειμένου από τους αναγνώστες.

1. Ασκιτής: Συγκέντρωση ελεύθερου υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα
2. Κυτταρομεγαλιός (CMV): Κοινός ιός που ανήκει στην οικογένεια των ερπητοϊών.
3. Υποπλασία: Κατάσταση στην οποία ένα μέλος του ανθρώπινου σώματος (συμπεριλαμβανομένου και των εσωτερικών οργάνων), δεν είναι άρτια ολοκληρωμένο.
4. Ολιγουδραμνία: Όταν ο όγκος του αμνιακού υγρού βρίσκεται κάτω από 200mL ή κάτω από 500mL (αναλόγως την πάθηση).
5. Υπεζωκοτική κοιλότητα: το σπλαχνικό πέταλο που περιβάλλει τους πνεύμονες και το τοιχωματικό πέταλο που προσφύεται στο θωρακικό κλωβό, το διάφραγμα και στο μεσοθωράκιο.
6. Θρομβωπενία: Ανώμαλη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων.
7. Ανοσοσφαιρίνη: Πρωτεϊνικά μόρια με αντισωματική δράση..
8. CMV IgM: Αντίσωμα που δημιουργείται νωρίς κατά την πρώτη μόλυνση με CMV, συνήθως εξαφανίζεται μετά τις 12 – 18 εβδομάδες.
9. CMV IgG: Αντίσωμα που εμφανίζεται την πρώτη φορά της μόλυνσης. Παραμένει εφ' όρους ζωής στον οργανισμό.
10. Petechiae: Μικρά κόκκινα ή μωβ στίγματα στο δέρμα που προκλήθηκαν από αιμορραγία.
11. Θρομβοπενία: Είναι η ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα (κάτω από 150.000 / μικρολίτρο)
12. Καρυότυπος (Εικόνα 24): Είναι το μεθοδικό σύνολο των χρωμοσωμάτων ενός ευκαρυωτικού κυττάρου και περιλαμβάνει ένα σύνολο ποσοτικών και ποιοτικών χαρακτηριστικών των χρωμοσωμάτων

13. Προγεννητικός έλεγχος: Ο έλεγχος που αποσκοπεί στην έγκαιρη διάγνωση ορισμένων παθήσεων και συνδρόμων του εμβρύου, ο στόχος του είναι να δώσει όσες περισσότερες πληροφορίες είναι εφικτό, σχετικά με την ύπαρξη κάποιας πάθησης και τις πιθανές επιπτώσεις στο έμβρυο.
14. Αμνιοπαρακέντηση: Λήψη δείγματος αμνιακού υγρού, από το οποίο παρέχονται πληροφορίες για την υγεία και την ανάπτυξη του εμβρύου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΣΤΟΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ

Καθότι η εργασία αφορά τη μελέτη μιας ιδιαίτερα νοσηρής λοίμωξης, η οποία πρέπει να ανιχνεύεται το συντομότερο δυνατόν, θεωρήσαμε απαραίτητο να αναφερθούμε στην ιστορία προγεννητικό έλεγχου. Θα καταφέρουμε έτσι να τονίζουμε το σημαντικό ρόλο που παίζει στην πρόληψη των εμβρυικών παθήσεων και τη διαφύλαξη της υγιάς ζωής του εμβρύου. Αξίζει επίσης να αναφερθούν όλοι αυτοί οι μελετητές και ιατροί, χάρη στους οποίους είναι πλέον εφικτός ο αποτελεσματικός και ακίνδυνος προγεννητικός έλεγχος.

Κατά τη δεκαετία του 1870 και τις αρχές της δεκαετίας του 1880 εμφανίζονται οι πρώτες αναφορές παρακέντησης αμνιακού υγρού. Η διαδικασία αποτελούνταν από την εισαγωγή μιας λεπτής βελόνας στη μήτρα και τη λήψη δείγματος αμνιακού υγρού. Εκτελέστηκε για πρώτη φορά από τον Von Schatz κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης με σκοπό τη θεραπεία υδραμνίου.

Τη δεκαετία του 1930 πραγματοποιήθηκε αμνιοπαρακέντηση και χορήγηση σκιαγραφικού στην αμνιακή κοιλότητα από τους Mences, Millar και Holly. Εκείνη την εποχή επρόκειτο για μια επικύνδινη μέθοδο καθώς επέφερε αρκετές επιπλοκές (π.χ. τραυματισμός του εμβρύου, αιμορραγία της μήτρας). Μετά το 1972, όπου άρχισε να διαδίδεται η αμνιοπαρακέντηση με τη χρήση υπερήχων, η μέθοδος έγινε πιο ασφαλής. Πολύ σύντομα η μέθοδος απέκτησε διαγνωστικό ρόλο, καθώς το 1961 χρησιμοποιήθηκε από τον Liley για τη μέτρηση της χολερυθίνης του αμνιακού υγρού και το 1956 οι Fuchs και Riis τη χρησιμοποίησαν για αναγνώριση του σωματιδίου Βαπ στο αμνιακό υγρό και κατ' επέκταση καθόρισαν το φύλλο του εμβρύου. Από το 1960 και έπειτα γνωστή εμβρύων με φυλοσύνδετα κληρονομούμενα νοσήματα (π.χ. αιμορροφιλία).

Το 1966 έγινε δυνατή η καλλιέργεια κυττάρων αμνιακού υγρού με στόχο τη μελέτη του καρυότυπο, χάρη στους Steele και Breg, ενώ το 1968 δημοσιεύτηκε μια

από τις πρώτες προγεννητικές διαγνώσεις τρισωμίας 21 από τον Nadler. Το 1972 ανακαλύφθηκε από τους Brock και Sutcliffe ότι σε ελλείμματα νωτιαίου σωλήνα του εμβρύου η AFP στο αμνιακό υγρό είναι αυξημένη. Κατέστη ακόμα δυνατόν να προβλεφθεί η πνευμονική ωριμότητα του εμβρύου με τη μέτρηση των φωσφολιπιδίων λεκιθίνης και σφιγγομυελίνης στο αμνιακό υγρό και ο υπολογισμός του λόγου τους.

Στα επόμενα 20 χρόνια, η χρήση υπερήχου κατά τη διάρκεια της αμνιοπαρακέντησης κρίθηκε απαραίτητη ώστε να αποφευχθούν τραυματισμοί και η βελόνα των 16cm αντικαταστάθηκε από μια των 8cm. Μέχρι το 1988 η αμνιοπαρακέντηση πραγματοποιούνταν και στα τρία τρίμηνα της κύησης, μέχρι που οι Benacerraf BR et al παρατήρησαν ότι τα ποσοστά αυτόματης αποβολής άγγιζαν το 2.3% και έτσι η αμνιοπαρακέντηση άρχισε να εφαρμόζεται μετά το πρώτο τρίμηνο.

Παράλληλα, μια μέθοδος η οποία βασίζεται στις αρχές της διακοιλιακής εμβρυοσκόπησης, σε συνδυασμό με την αμνιοπαρακέντηση, άρχισε να εφαρμόζεται, αυτή της επεμβατικής προγεννητικής διάγνωσης. Η λήψη εμβρυικού αίματος και η βιοψία δέρματος βοήθησαν στη διάγνωση κληρονομικών παθήσεων, συγγενών λοιμώξεων, Rh ευαισθητοποίηση. Η επεμβατική προγεννητική διάγνωση ήταν η αρχή για τη θεραπεία παθήσεων του εμβρύου ενδομήτρια, όπως ο καυτηριασμός με laser των αγγειακών επικοινωνιών, που εφάρμοσε πρώτος ο De Lia, σε δυο έμβρυα σε TTTS.

Το 1983 δημοσιεύτηκε έρευνα από τον Dr. F. Daffos για την υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη ομφαλοκέντηση και λήψη εμβρυικού αίματος από ομφαλική φλέβα στο σημείο εκβολής από τον πλακούντα. Λήφθηκαν 66 δείγματα από 63 εγκυμονούσες (17 – 23 εβδομάδα κύησης), στα οποία πραγματοποιήθηκε ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης και έλεγχος πήξης αίματος. Η μέθοδος ονομάστηκε από την ομάδα του Hobbins «percutaneous umbilical blood sampling (PUBS) και το 1988 αντικατέστησε την εμβρυοσκόπηση. Η μέθοδος της ομφαλοκέντησης χρησιμοποιήθηκε ευρέως από τον Dr. Nicolaidis, ο οποίος εξέλιξε την εφαρμογή της από ένα μόνο άτομο. Σήμερα χρησιμοποιείται όταν είναι απαραίτητη η άμση λήψη εμβρυικού αίματος.

Λόγω της επικινδυνότητας της χρήσης των ανώτερο μεθόδων κατά το πρώτο τρίμηνο κύησης, δημιουργήθηκε η ανάγκη για εύρεση άλλων μεθόδων, όπως η λήψη χοριακών λαχνών. Ωστόσο, η πρώτη επιτυχημένη λήψη χοριακών λαχνών πραγματοποιήθηκε το 1975 στο νοσοκομείο Tietung, στην Κίνα. Πάρθηκε δείγμα από 100 εγκύους και τα αποτελέσματα ήταν 99 πετυχημένες λήψεις, 4 απώλειες εμβρύου και 6 λάθος διαγνώσεις. Η μέθοδος παρέμενε μη ασφαλής και τα αποτελέσματα δεν μπορούσαν να επαληθευτούν.

Το 1983 ο Brambati πραγματοποίησε διατραχηλική λήψη CVS με τη βοήθεια υπερήχου και οι επιπλοκές μειώθηκαν. Η τεχνική αύξησε την επιτυχία της μεθόδου από το 75% στο 95% και χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα.

Το 1984 οι Smidt – Jensen και Hahnemann περιέγραψαν τη λήψη χοριακών λαχνών διακοιλιακά με χρήση λεπτής βελόνας και τη βοήθεια υπέρηχου για καθοδήγηση. Τα ποσοστά χοριοαμνιονίτιδας ήταν πολύ μικρότερα και η επιτυχία πολύ μεγαλύτερη, τόσο ώστε η μέθοδος να επικρατήσει. Το 1986 η ομάδα του Globus έδειξε ότι σε δείγμα 1000 κήσεων, στις οποίες έγινε CVS (9 – 11 εβδομάδα κύησης), το ποσοστό αυτόματης αποβολής ήταν στο 3.8% και χοριοαμνιονίτιδας ήταν στο 0.6%. Μωσαικισμός υπήρξε στο 1.7% μετά από άμεση κυτταρογενετική ανάλυση χοριακών λαχνών. Στις μέρες μας, σε αρκετές περιπτώσεις η λήψη τροφοβλάστης αντικαθιστά την αμνιοπαρακέντηση και τη λήψη εμβρυικού αίματος, για την ένδειξη του ακρυότοπου και νοσημάτων που αναγνωρίζονται μέσω ανάλυσης του DNA.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΟΠΛΑΣΙΑΣ

Η πνευμονική υποπλασία είναι η ημιτελής ανάπτυξη των πνευμόνων, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα μικρό αριθμό ή/και μέγεθος βρογχοπνευμονικών τμημάτων ή/και κυψελίδων. Αποτελεί μια συγγενή δυσπλασία που εμφανίζεται μαζί με άλλες ανωμαλίες στο έμβρυο, οι οποίες εμποδίζουν την ανάπτυξη των πνευμόνων. Η πρωτοπαθής πνευμονική υποπλασία είναι σπάνια και συνήθως δε σχετίζεται με άλλες εμβρυικές ή μητρικές παθήσεις.

Η συχνότητα εμφάνισης κυμαίνεται 9 – 11 / 10.000 νεογνά και 14 / 10.000 γεννήσεις. Αποτελεί επίσης κοινό εύρημα στα νεογνά που γεννιούνται νεκρά, αν και δε θεωρείται η αιτία του θανάτου.

Ο πρώτος που κατέγραψε την πνευμονική υποπλασία που εμφανίζεται με μερικά ελαττώματα της καρδιάς, ήταν ο Maude Abbott, το 1908. Ο Abbott μαζί με τον J. C. Meakins, το 1915, έδειξαν πως η πνευμονική υποπλασία είναι μέρος της διαφορικής διάγνωσης της δεξτροκαρδίας. Δεκαετίες πριν την εμφάνιση της προγεννητικής απεικόνισης, το 1920, η παρουσία πνευμονικής υποπλασίας υπήρξε απόδειξη πως οι διαφραγματικές κήλες στα βρέφη ήταν συγγενής και δεν είχαν αποκτηθεί.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΕΙΔΗ ΑΣΚΙΤΗ

Παρακάτω θα αναφέρουμε τα είδη ασκιτή που μπορούν να απαντηθούν στις περισσότερες περιπτώσεις (Εικόνες 14 και 15).

1. Ουρικός ασκιτής. Προκαλείται από διάτρηση του ουρητήρα, του ενδοθυλιακού συστήματος ή της ουροδόχου κύστης και προέρχεται συχνά από περιφερειακή απόφραξη. Προκαλείται επίσης από στένωση του ουρητήρα, στένωση της ουρήθρας, νευρογενή κύστη, ουρογεννητικό κόλπο, συγγενές νεφρωτικό σύνδρομο, απόφραξη της ουροδόχου κύστης ή θρόμβωση νεφρικής φλέβας.
2. Χολικός ασκιτής. Προκαλείται από διάτρηση ή τραυματισμό του χολικού σωλήνα ή της χοληδόχου κύστης
3. Χυλώδης ασκιτής. Συνήθως απαντάται στα αγόρια και είναι συνήθως ιδιοπαθής. Άλλες αιτίες είναι συγγενής λεμφική ανωμαλία ή διαταραχή του λεμφικού σωλήνα από τραύμα ή εγχείριση.
4. Ηπατοκυτταρικός ασκιτής. Μπορεί να προκληθεί από νεογνική ηπατίτιδα, ιογενή ηπατίτιδα, συγγενή ηπατική ίνωση, Budd – Chiari σύνδρομο ή ηπατική φλεβική θρόμβωση.
5. Πανγκρεατικός ασκιτής. Συνήθως προκαλείται από τραύμα ή ψευδοκύστη.
 1. Γαστρεντερικός ασκιτής. Προκαλείται από τη διάτρηση οποιουδήποτε γαστρεντερικού σωλήνα, νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEC) μαζί με διάτρηση/περιτονίτιδα, περιτονίτιδα του μεκωνίου, φράξιμο ή διπλωμένο γαστρεντερικό σωλήνα, γαστροσχισμό, μετακοιλιακή εγχείριση ή ενοχλήσεις. Η περιτονίτιδα είναι η πιο κοινή στα νεογνά. [Cloherty JP, Eichenwald EC, Star AR, Manual of neonatal care, 1980]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΜΕΤΑΔΟΣΗ

Η μόλυνση από κυτταρομεγαλοϊό απαντάτε στο 1% των νεογνών και είναι συμπτωματική μόλις στο 10% των μολυσμένων εμβρύων. Σχετίζεται με κλινικά σημαντικά νευρολογικά επακόλουθα σχεδόν στα μισά από αυτά. Στις ασυμπτωματικές περιπτώσεις, κλινικά ελαττώματα θα εμφανιστούν στο 8% - 13% . Στις γυναίκες με πρωτογενή μόλυνση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το ποσοστό εμβρυϊκής μόλυνσης είναι περίπου στο 40%. Ενώ η προγεννητική διάγνωση της συγγενής μόλυνσης είναι εφικτή, δεν υπάρχει προγεννητική θεραπεία διαθέσιμη προς το παρόν. Η θνησιμότητα αγγίζει το 70%.

Αν και στη συγκεκριμένη εργασία θα μελετήσουμε μόνο τη μετάδοση από τη μητέρα στο αγέννητο μωρό, κρίθηκε απαραίτητο να αναφερθούν όλοι οι τρόποι μετάδοσης, καθώς η εγκυμονούσα κινδυνεύει να μολυνθεί με οποιοδήποτε τρόπο και κατ' επέκταση να μολύνει και το έμβρυο. Η μετάδοση μπορεί να γίνει με τους παρακάτω πέντε τρόπους:

- Από άτομο σε άτομο μέσω σωματικών υγρών (ούρα, σάλιο, κόπρανα, αίμα, δάκρυα, μητρικό γάλα, σπέρμα και αυχενικές εκκρίσεις). Μπορεί να υπάρξει μόλυνση μέσω φιλιού, σεξουαλικής επαφής, χρησιμοποιώντας κοινά σκεύη.
- Από τη μητέρα στο αγέννητο παιδί μέσω του πλακούντα.
- Από τη μητέρα στο νεογέννητο μέσω του θηλασμού ή της διαδικασίας τοκετού.
- Μέσω μεταμοσχεύσεων οργάνων και μυελού των οστών. Ο ιός αποτελεί σοβαρό κίνδυνο για αυτές τις ομάδες, καθώς το ανοσοποιητικό του σύστημα είναι ήδη αδύναμο.
- Μέσω μεταγγίσεων εάν ληφθεί μολυσμένο αίμα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Για τη διάγνωση πρέπει να ανιχνευθούν τα ειδικά για τον κυτταρομεγαλοϊό IgG και IgM αντισώματα. Τα IgM αντισώματα παράγονται αμέσως μετά τη μόλυνση και τα νούμερα τους παραμένουν υψηλά για 3 – 4 μήνες. Τα IgG αντισώματα παράγονται αργότερα και παραμένουν εφ' όρους ζωής. Η διάγνωση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να γίνει όταν παρουσιαστεί κάποια ανωμαλία στον υπέρηχο ή σε κάποιο τεστ. Αυτό δε σημαίνει πως το έμβρυο έχει μολυνθεί απαραίτητα.. Εάν παρατηρηθεί εμβρυϊκός ασκιτής, ακολουθείται από εξέταση αίματος στη μητέρα και εάν βρεθεί θετική για CMV IgM ή CMV IgG, συνίσταται η περαιτέρω εξέταση. Με την ειδική εξέταση IgG avidity, καθορίζεται αν η λοίμωξη στη μητέρα έχει επέλθει

πρόσφατα (ο κίνδυνος μόλυνσης του εμβρύου σε αυτή την περίπτωση είναι μεγάλος, περίπου 30%), ή παλιότερα των 6 μηνών.

Η παθογένεια κατηγοριοποιείται σε τρεις μηχανισμούς κυρίως, που συμπεριλαμβάνουν θωρακική συμπίεση, έλλειψη εμβρυικής αναπνευστικής κίνησης και χάσιμο πνευμονικών υγρών. Μερικοί άλλοι παράγοντες μπορούν να είναι ενδοθωρακικές μάζες, ολιγουδραμνία, σκελετικές και νευρομυικές δυσπλασίες, υπεζωκοτική διάχυση και ανωμαλίες στα χρωμοσώματα. Αρκετά επίφοβα προγνωστικά σημεία είναι επίσης ένα προσπίπτων ήπαρ, ένας όγκος στον πνεύμονα μαζί με μικρή περίμετρο κεφαλής. Η συγγενής μόλυνση από κυτταρομεγαλοϊό συμβαίνει στο 0.2% - 2.0% των ζωντανών βρεφών.

Η διάγνωση μπορεί να γίνει εάν υπάρχει ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

- Κήλη Bochdalek (CDH) σε οποιονδήποτε από τους δυο πνεύμονες
- Μετατόπιση μεσοθωράκιου ετερόπλευρα
- Φτωχή εντερική πνευμάτωση
- Πύκνωση αριστερού κάτω λοβού
- Παρουσία υγρού
- Χάλαση ημιδιαφράγματος
- Κυστική αδενωματοώδης δυσπλασία πνεύμονα
- Βρογχογενή κύστη
- Χυλοθώρακας
- Κυστικό τεράτωμα
- Πνευμονικό απόλυμα
- Νευρογενείς όγκοι
- Πρωτοπαθές σάρκωμα
- Πνευμοθώρακας
- Συγγενή πνευμονία

Διάφορες άλλες ανωμαλίες που εμφανίζονται στο 20% περίπου των περιπτώσεων είναι η ανεγκεφαλία, ο υδροκέφαλος, η μηνιγγομυελοκήλη, η εγκεφαλοκήλη, το κοιλιακό έλλειμμα, το διπλό αορτικό τόξο, η στένωση αορτής και άλλες ανωμαλίες σε νευρικό, καρδιαγγειακό και ουροποιητικό σύστημα.

Μερικά παιδιά θα γεννηθούν με εμφανή συμπτώματα της συγγενής μόλυνσης, όπως είναι η μικρής διάρκειας κύηση, η μικροκεφαλία (Εικόνα 12), η θρομβοπενία, τα σημάδια από αιμοραγία στο δέρμα (petechiae) (Εικόνα 13), ο ίκτερος (Εικόνα 23), διογκωμένο συκώτι και σπλήνα, απώλεια ακοής ή κατάλοιπα ασβεστίου στον εγκέφαλο. Μερικά από αυτά τα παιδιά, θα εκδηλώσουν κι άλλες ασθένειες όπως είναι η εγκεφαλική παράλυση, οι επιληπτικές κρίσεις, ο αυτισμός, οι μαθησιακές δυσκολίες και τα προβλήματα όρασης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΘΕΡΑΠΕΙΑ – ΠΡΟΛΗΨΗ

Δε δίνεται θεραπεία σε υγιή άτομα όταν διαπιστωθεί ήπια λοίμωξη. Επίσης, δε χορηγείται στις εγκύους, λόγω τοξικότητας των φαρμάκων απέναντι στο έμβρυο. Παρ' ότι δεν υπάρχει ακόμα γνωστή θεραπεία, υπάρχουν τρόποι αντιμετώπισης και μείωσης του κινδύνου για το έμβρυο. Συνίσταται η χορήγηση ανοσοσφαιρίνης στη μητέρα, η οποία ελαττώνει τις παθογόνες επιδράσεις του CMV, χορήγηση αλμπουμίνης και η απομάκρυνση των αμνιακών υγρών, εάν αυτό είναι εφικτό.

Μετά από ευνοϊκή έκβαση της έγχυσης με CMV ειδικής υπερανοσοσφαιρίνης σε έμβρυο με συμπτωματική CMV λοίμωξη, πραγματοποιήθηκαν μελέτες της υπερανοσοσφαιρίνης για τη θεραπεία ή πρόληψη της CMV μόλυνσης του εμβρύου.

Σε ότι αφορά την προεγχειρητική θεραπεία τα βήματα που πρέπει να ακολουθηθούν είναι:

1. Τοκετός σε ειδικό κέντρο
2. Χρήση ρινογαστρικού καθετήρα (Levin)
3. Τοποθέτηση του νεογνού σε θερμοκοιτίδα, σε αριστερή πλάγια θέση (πάσχουσα πλευρά), με το θώρακα ανυψωμένο 45°
4. Διασωλήνωση, όχι χρήση μάσκας
5. Surfactant (πριν την πρώτη αναπνοή)
6. Αναπνευστική υποστήριξη

Εάν τα παραπάνω βήματα δεν αποφέρουν αποτέλεσμα, κρίνεται σκόπιμη η χειρουργική επέμβαση και η μετεγχειρητική θεραπεία. Η τάση σήμερα είναι να αναβάλλεται η επέμβαση για ένα 48ωρο ή και περισσότερο, με την ελπίδα να μειωθεί ή να εξαφανιστεί η αντιδραστική πνευμονική υπέρταση.

Τα τελευταία χρόνια, βέβαια, δοκιμάζεται η γκανσικλοβίρη, για την οποία η μελέτες δείχνουν ότι βελτιώνει ή τσαθεροποιεί τη διαταραχή της ακοής και μειώνεται προσωρινά η αποβολή του ιού μέσω των ούρων, αλλά εμφανίζεται τοξικότητα από το αίμα και το ήπαρ σε ποσοστό 19%.

7.1 Φάρμακα:

1. Gancyclovir (Εικόνα 21) - Η γκανσικλοβίρη (ganciclovir) είναι ένα συνθετικό ανάλογο νουκλεοτιδίου της γουανίνης που αναστέλλει τον αναδιπλασιασμό των ερπητοϊών *in vitro* και *in vivo*. Ενδείκνυται για τη θεραπεία απειλητικών για τη ζωή ή την όραση λοιμώξεων από τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV) σε ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς.

2. Valgancyclovir - Η βαλγκανσικλοβίρη (valganciclovir) είναι ένας L-βαλυλεστέρας (προφάρμακο) της γκανσικλοβίρης. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η βαλγκανσικλοβίρη μεταβολίζεται ταχέως και εκτεταμένως προς γκανσικλοβίρη από εστεράσες του εντέρου και του ήπατος. Η γκανσικλοβίρη είναι ένα συνθετικό ανάλογο της 2'-δεοξυγουανοσίνης, η οποία αναστέλλει, in vitro και in vivo, την αναπαραγωγή των ερπητοϊών.
3. Foscarnet - Η φοσκαρνέτη (foscarnet) ασκεί την αντι-ική δράση της με μια επιλεκτική αναστολή στο σημείο σύνδεσης πυροφωσφορικού σε συγκεκριμένες θέσεις των πολυμερασών του DNA των ιών σε συγκεντρώσεις οι οποίες δεν επηρεάζουν τις κυτταρικές DNA πολυμεράσες.
4. Cidofovir - Η σιδοφοβίρη (cidofovir) είναι ένα ανάλογο της κυτιδίνης με δραστηριότητα in vitro και in vivo κατά του ανθρωπίνου κυτταρομεγαλοϊού (HCMV). Η σιδοφοβίρη καταστέλλει τον αναδιπλασιασμό του HCMV με επιλεκτική αναστολή της σύνθεσης του DNA του ιού.

Ειδική πρόληψη δεν υπάρχει. Η επιστήμη έχει προχωρήσει στην Παρασκευή εμβολίου από εξασθενημένους ιούς, με το οποίο είναι εφικτή η ορομετατροπή, αλλά τη συχνότητα της συγγενούς λοίμωξης και προς το παρόν δεν είναι διαθέσιμο. Το μόνο προληπτικό μέσο που μπορεί να εφαρμοστεί είναι η αποφυγή εστιών μόλυνσης (π. χ. βρεφονηπιακοί σταθμοί). Βέβαια σε περίπτωση που εμφανιστεί κάποια ύποπτη λοίμωξη στην έγκυο, μπορεί να γίνει διάγνωση των προσβεβλημένων εμβρύων μέσω υπέρηχογραφήματος και εντοπισμός του ιού με καλλιέργειες ή PCR στο αμνιακό υγρό ή το ε,βυικό αίμα και να δοθούν στους γονείς οι αντίστοιχες συμβουλές.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ

Κατά τη διάρκεια της κύησης, ο έγκυος μπορεί να προσβληθεί από διάφορες λοιμώξεις, κυρίως του αναπνευστικού ή πεπτικού συστήματος. Οι κύριοι παράγοντες των λοιμώξεων αυτών που μπορούν να μεταδοθούν στο έμβryo και να προκαλέσουν συγγενείς λοιμώξεις, αναφέρονται με το ακρωνύμιο TORCH (Toxoplasma, Others, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex). Την εργασία απασχόλησε το τέταρτο γράμμα του ακρωνυμίου, το οποίο αναφέρεται στη λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊούς.

Κατά τη μελέτη της πνευμονικής υποπλασίας που οφείλεται σε εμβρυικό ασκική από κυτταρομεγαλοϊκή μόλυνση συναντήσαμε πληθώρα παραδειγμάτων και πειραματικών μεθόδων θεραπείας. Από αυτά ξεχώρισαν πέντε περιπτώσεις, η πρώτη

λόγο του μεγάλου δείγματος που χρησιμοποιήθηκε (31 γυναίκες σε ομάδα θεραπείας και 37 σε ομάδα πρόληψης). Οι υπόλοιπες γιατί αποτελούν ξεχωριστά χαρακτηριστικά παραδείγματα της ασθένειας, αν και αφορούν μεμονωμένες περιπτώσεις.

8.1 Παράδειγμα 1: Η κλινική μελέτη διεξήχθη από το 1995 μέχρι το 2003 σε έγκυες γυναίκες με πρωτογενή CMV μόλυνση κατά τη διάρκεια ή λίγους μήνες πριν την εγκυμοσύνη, καθώς και σε μερικές που παρουσίασαν τη μόλυνση κατά την αμνιοπαρακέντηση. Συμμετείχαν 157 εγκυμονούσες. Οι ορολογικές εξετάσεις ξεκίνησαν από τους μαιευτήρες τους, οι οποίοι εξέταζαν συστηματικά τους ασθενείς τους και στην συνέχεια τους παρέπεμψαν στη μελέτη. Συνολικά 148 εντοπίστηκαν χωρίς συμπτώματα με βάση τον ορολογικό έλεγχο, 8 προσδιορίστηκαν με βάση ορολογικές εξετάσεις μετά από ασθένεια συμβατή με CMV λοίμωξη και 1 με βάση ορολογικές εξετάσεις που διεξήχθησαν από υπερηχογράφημα εμβρύου με μη φυσιολογικά αποτελέσματα. Πραγματοποιήθηκαν μηνιαίες κλινικές, υπερηχογραφικές, ανοσολογικές και ιολογικές αξιολογήσεις (Εικόνες 3 – 7).

Η ομάδα θεραπείας αποτελούνταν από γυναίκες των οποίων τα αμνιακά υγρά περιείχαν CMV ή CMV DNA και τους χορηγήθηκε ενδοφλέβια υπερανοσοσφαιρίνη σε δόσεις των 200 U/kg βάρους της μητέρας. Στην ομάδα πρόληψης που αποτελούνταν από γυναίκες με πρόσφατη πρωτογενή λοίμωξη πριν την 21^η βδομάδα κύησης ή που αρνήθηκε την αμνιοπαρακέντηση, δόθηκε μηνιαία υπεράνοσοσφαιρίνη σε δόσεις 100 U/kg βάρους της μητέρας.

Στην πρώτη ομάδα, όπου 31 γυναίκες έλαβαν τη θεραπεία, μόνο μια (3%) από αυτές γέννησε βρέφος με νόσο CMV (συμπτωματικό στη γέννηση και ανάπηρο σε ηλικία δυο ή περισσότερων ετών), σε σύγκριση με 7 από τις 14 γυναίκες που δεν έλαβαν θεραπεία (50%). Επομένως η λήψη υπερανοσοσφαιρίνης μείωσε δραστικά το ρίσκο συγγενής CMV ασθένειας. Στην ομάδα πρόληψης από τις 37 εγκυμονούσες που έλαβαν υπερανοσοσφαιρίνη, οι έξι (916%) γέννησαν βρέφη με εκ γενετής CMV μόλυνση, σε σύγκριση με 19 στις 47 γυναίκες (40%) που δεν έλαβαν ανοσοσφαιρίνη. Η θεραπεία με υπερανοσοποιητική σφαιρίνη αύξησε τις συγκεντρώσεις και το πλήθος της IgG ειδικής για CMV και μείωσε τα φυσικά θανατηφόρα κύτταρα, χωρίς αρνητικές επιδράσεις.

Ορολογικός έλεγχος διεξήχθη σε δείγματα ορού που ελήφθησαν κατά την πρώτη μαιευτική επίσκεψη και στη συνέχεια κάθε ένα έως τρεις μήνες. Η πρωτογενής μόλυνση προσδιορίστηκε με ορομετατροπή σε 131 γυναίκες που προηγουμένως ήταν οροαρνητικές για CMV, από την παρουσία αντισωμάτων IgM σε 4 γυναίκες και από την παρουσία ειδικών IgM αντισωμάτων και πολύ χαμηλών και αυξανόμενων συγκεντρώσεων CMV IgG αντισωμάτων με πολύ χαμηλή CMV IgG συγκέντρωση (όχι περισσότερο από 25%), σε 22 γυναίκες. Οι 4 γυναίκες (ταυτοποιήθηκαν στις έξι, έξι, επτά και εννέα εβδομάδες κύησης) είχαν αυξανόμενες συγκεντρώσεις ειδικών CMV αντισωμάτων IgG και αυξανόμενη οξύτητας IgG για CMV και μπορεί να είχαν μολυνθεί μέχρι τρεις μήνες πριν τη σύλληψη.

Η ομάδα θεραπείας συνίστατο από γυναίκες που είχαν αρχική μόλυνση τουλάχιστον 6 εβδομάδες και έλαβαν αμνιοκέντηση το συντομότερο (συνήθως σε 20 εβδομάδες κύησης ή περισσότερο). Εάν το αμνιακό υγρό περιείχε είτε CMV DNA ή CMV με βάση αποτελέσματα καλλιέργειας, προσφέρθηκε ενδοφλέβια υπερανοσοσφαιρίνη σε δόση 200 U/kg μητρικού βάρους. Επιπρόσθετες δόσεις και ενδομυϊκές δόσεις ή ενδοαυτικές δόσεις (400 U/kg βάρους εμβρύου) χρησιμοποιήθηκαν μόνο σε περίπτωση υπερηχογραφικών ενδείξεων για επίπονη εμπλοκή του εμβρύου. Οι γυναίκες με CMV θετικό αμνιακό υγρό που αρνήθηκαν να λάβουν ενισχύσεις υπεράνοσης σφαιρίνης παρακολούθηθηκαν ως ομάδα σύγκρισης. Συνολικά 79 γυναίκες υποβλήθηκαν σε αμνιοπαρακέντηση, 24 από τις οποίες δεν έδειξαν CMV στο αμνιακό υγρό. Αυτές ήταν μη επιλέξιμες για τη μελέτη, αλλά τα βρέφη τους αξιολογήθηκαν κατά τον τοκετό.

Η ομάδα πρόληψης αποτελούνταν από γυναίκες που δεν είχαν κάνει αμνιοπαρακέντηση. Οι λόγοι για να υποβληθούν σε αμνιοπαρακέντηση ήταν μια πρωτογενής λοίμωξη εντός 6 εβδομάδων πριν την εγγραφή και κύηση μικρότερη των 20 εβδομάδων (καθιστώντας απίθανη την ανίχνευση του CMV στο αμνιακό υγρό) ή η επιθυμία της εγκυμονούσας να αποχωρήσει από τη διαδικασία, ανεξαρτήτως του διαστήματος μεταξύ πρωταρχικής μόλυνσης και εγγραφής. Όλες οι γυναίκες έλαβαν ενδοφλέβια υπερανοσοσφαιρίνη σε δόση 100 U/kg κάθε μήνα μέχρι τη γέννα. Η μηνιαία θεραπεία επιλέχθηκε για αυτή τη ομάδα λόγω της άγνωστης κατάστασης μόλυνσης των εμβρύων τους και συνεπώς της επιθυμίας να διατηρηθούν οι συγκεντρώσεις αντισώματος μέχρι τη γέννα. Λόγω πολλαπλών δόσεων, επιλέχθηκε χαμηλότερη δόση για τη μείωση του κινδύνου. Οι έγκυες που αρνήθηκαν να λάβουν υπερανοσοσφαιρίνη χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα σύγκρισης.

Είκοσι οχτώ γυναίκες (10 από την ομάδα θεραπείας και 18 από την ομάδα πρόληψης), που δεν έλαβαν υπερανοσοσφαιρίνη, αποκλείστηκαν από την παρακολούθηση όταν οι εγκυμοσύνη τους τερματίστηκε (27 από επιλογή και 1 φυσική). Ο ρυθμός μόλυνσης μεταξύ των εμβρύων των 18 αυτών γυναικών δεν καθορίστηκε.

Οι νεογνικές εξετάσεις περιλάμβαναν τη δοκιμή ούρων για CMV έως την ηλικία των δυο εβδομάδων, σωματική εξέταση, μέτρηση του αριθμού των αιμοκυττάρων και των αιμοπεταλίων, μέτρηση της συγκέντρωσης αμινοτρανσφεράσης, χολερυθίνης και κρεατινίνης, οφθαλμοσκόπηση, εγκεφαλική και κοιλιακή υπερηχογραφία και ακουστικές αποκρίσεις των ακροχορδώνων του εγκεφάλου. Μεταξύ των εμβρύων με υποψία νευρολογικής εμπλοκής, ελήφθη εγκεφαλονωτιαίο υγρό και διεξήχθη ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, εγκεφαλική υπολογιστή τομογραφία και απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού.

Η συμπτωματική συγγενής νόσος CMV ορίστηκε από το θάνατο του εμβρύου ή του βρέφους ή από νευρολογική εμπλοκή, συμπεριλαμβανομένης της μικροκεφαλίας (περιφέρεια κεφαλής κάτω από το 5^ο εκατοστημόριο για την ηλικία κύησης), περικολιακές ασβεστώσεις, εγκεφαλικές δυσπλασίες, επιληπτικές κρίσεις

στο βρέφος με CMV DNA στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, κοιλιακές ανωμαλίες, χοριορητινίτιδα ή ακουστική δυσλειτουργία. Ο περιορισμός της ενδομήτριας ανάπτυξης καθορίστηκε από τις περιφέρειες της κεφαλής και της κοιλίας, που ήταν κάτω από το 10^ο εκατοστημόριο για έμβρυα παρόμοιας ηλικίας. Η νόσος CMV ηλικίας 2 ετών ή μεγαλύτερης καθορίστηκε από τη νοητική στέρωση (IQ κάτω από 70) ή την νοητική καθυστέρηση ή και από τα δυο και ακουστική ή οπτική ανεπάρκεια. Οι κλίμακες Gesell, Bayley και Stanford – Binet χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση. Κατά τη διάρκεια των δυο πρώτων χρόνων της ζωής η ακοή των παιδιών αξιολογήθηκε από ακουστικές αποκρίσεις του εγκεφάλου. Το όριο για την κανονική ακοή ορίζεται από 0 έως 20dB. Οι μη φυσιολογικές αποκρίσεις ορίστηκαν ως ήπια (21 έως 45 dB), μέτρια (46 έως 70 dB) και σοβαρή (κατώτατο όριο τουλάχιστον 71 dB).

Όλα τα νεογνά αξιολογήθηκαν από νεονατολόγο και η παρακολούθηση όλων έγινε από έναν και μόνο γιατρό.

Σε ότι αφορά τα αποτελέσματα της μελέτης, η ομάδα θεραπείας αποτελούνταν από 31 γυναίκες που έλαβαν τουλάχιστον μια έγχυση υπερανοσοσφαιρίνης εντός 1 έως 9 εβδομάδων (μέση τιμή 3.2 εβδομάδες) μετά τη διάγνωση εμβρυικές λοίμωξης με αμνιοπαρακέντηση και 14 γυναίκες που αρνήθηκαν να λάβουν υπερανοσοσφαιρίνη. Λόγω υπερηχογραφικής ένδειξης επιμονής της εμβρυικής νόσου, εννέα γυναίκες (29%) έλαβαν μια ή δυο επιπλέον ενδοφλέβιες εγχύσεις μεταξύ 2 έως 6 εβδομάδων και ενδομυϊκές κορτικοστεροειδείς ή αμνιακές εγχύσεις υπερανοσοσφαιρίνης ή και των δυο.

Από τις 31 γυναίκες που έλαβαν υπερανοσοποιητική σφαιρίνη στην ομάδα θεραπείας, μόνο μια γέννησε βρέφος με CMV, ενώ σε 7 από τις 14 που δεν έλαβαν θεραπεία είχαν επηρεαστεί τα βρέφη. Κάθε βρέφος με μόλυνση κατά τη γέννηση είχε ασθένεια στα δυο χρόνια και η κάθε μια είχε υπερηχογραφικές ενδείξεις εμβρυικής νόσου. Κανένα βρέφος χωρίς υπερηχογραφικές ενδείξεις εμβρυικής νόσου δεν είχε συμπτώματα κατά τη γέννηση, ούτε στη συνέχεια.

Δυο προγνωστικοί παράγοντες σχετίστηκαν με σημαντικά μειωμένο ή αυξημένο κίνδυνο για τη νόσο. Η λήψη υπερανοσοποιητικής σφαιρίνης και η παρουσία εμβρυικής νόσου. Ακόμα και μετά την εξαίρεση των δεδομένων επτά γυναικών των οποίων η διάγνωση πρωτογενούς μόλυνσης βασίστηκε αποκλειστικά στην παρουσία IgM αντισωμάτων στον ορό τους ή των οποίων τα βρέφη δεν είχαν μολυνθεί μετά τη γέννηση, η λήψη υπερανοσοποιημένης σφαιρίνης παρέμεινε σημαντικός παράγοντας για μειωμένο κίνδυνο νεογνικής νόσου και η παρουσία εμβρυικής νόσου παρέμεινε αρκετά προβλέψιμη για αυξημένο κίνδυνο.

Η ομάδα πρόληψης περιελάμβανε 37 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε μηνιαίες εγχύσεις υπερανοσοσφαιρίνης 2 έως 11 εβδομάδες (μέση τιμή 6.6) μετά από υποτιθέμενη ορομετατροπή. Ο αριθμός εγχύσεων κυμαίνεται από 2 έως 7 (μέση τιμή 4.8). πέντε γυναίκες έχασαν εγχύσεις στο τρίτο τρίμηνο. Επίσης, σε αυτή την ομάδα ήταν 47 έγκυες που δεν έλαβαν υπερανοσοσφαιρίνη. Από τις 37 που έλαβαν, οι 6

(16%) είχαν βρέφη με λοίμωξη. Αυτός ο αριθμός ήταν σημαντικά χαμηλότερος από το 40% μεταξύ των γυναικών που δεν έλαβαν υπερανοσοσφαιρίνη. Σημαντικά συσχετισμένη με τη λήψη υπερανοσοσφαιρίνης ήταν μια νεότερη ηλικία κύησης κατά τη μητρική λοίμωξη, σε σύγκριση με αυτή των μη υποβληθέντων σε θεραπεία. Αυτό συνέβη επειδή οι γυναίκες που αρνήθηκαν την αμνιοπαρακέντηση ήταν πιο πιθανό να αρνηθούν και τη θεραπεία. Οι γυναίκες που ήταν 21 εβδομάδες κύησης ή περισσότερο σε μολύνσεις αποτελούσαν το 47% των γυναικών που αρνήθηκαν την υπερανοσοσφαιρίνη. Αλλά μόνο το 12% αυτών που έλαβαν. Έτσι, η ομάδα πρόληψης είχε δυο υποομάδες, εκείνες που είχαν μολυνθεί πριν την κύηση 21 εβδομάδων κι εκείνες που είχαν μολυνθεί στην κυοφορία 21 εβδομάδων ή περισσότερο, αλλά αρνήθηκαν την αμνιοπαρακέντηση. Η διαφορά στα ποσοστά μόλυνσης μεταξύ τους δεν ήταν σημαντικά. Μόνος ένας προγνωστικός παράγοντας σχετίζεται με τη σημαντική μείωση του κινδύνου μόλυνσης, η λήψη υπερανοσοσφαιρίνης. Για γυναίκες που έλαβαν θεραπεία δεν υπήρξε συσχέτιση της μόλυνσης και του μέσου αριθμού δόσεων, της ηλικίας της κύησης ή του διαστήματος μεταξύ μόλυνσης και λήψης θεραπείας.

Στην ομάδα πρόληψης 3 γυναίκες που δεν έλαβαν υπερανοσοσφαιρίνη, μολύνθηκαν σε κύηση 9, 10 και 18 εβδομάδων και γέννησαν βρέφη με σοβαρές συμπτωματικές λοιμώξεις. Κανένα από τα βρέφη που γεννήθηκαν από γυναίκες που έλαβαν υπερανοσοσφαιρίνη δεν είχε συμπτώματα κατά τη γέννηση. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στα ποσοστά της συμπτωματικής μόλυνσης μεταξύ των βρεφών που έλαβαν θεραπεία και των βρεφών των γυναικών που δεν έλαβαν, σε αυτή την ομάδα.

Τέλος, στην ομάδα πρόληψης 47 γυναίκες δεν έλαβαν υπερανοσοσφαιρίνη, 19 από τις οποίες είχαν μολύνει τα νεογνά. Στην ομάδα θεραπείας 55 γυναίκες (συμπεριλαμβανομένων 10 που έκαναν έκτρωση) είτε δεν έλαβαν υπερανοσοσφαιρίνη, είτε την έλαβαν μετά τη διάγνωση CMV στο έμβρυο και 24 γυναίκες είχαν αρνητικό αμνιακό υγρό για CMV, 3 από τις οποίες είχαν μολύνει ασυμπτωματικά τα βρέφη. Αυτές οι 126 γυναίκες είχαν μέση ηλικία κύησης όταν μολύνθηκαν 14.3 εβδομάδες και το 56% είχαν μολύνει τα νεογνά. Αυτός ο αριθμός ήταν σημαντικά υψηλότερος από το ποσοστό 16% (6 από 370 μεταξύ των γυναικών που έλαβαν ανοσοσφαιρίνη, με μέσο όρο 13.2 βδομάδες κύησης όταν μολύνθηκαν. Συνολικά η νόσος CMV εμφανίστηκε σε ποσοστό 28% (10 από 36) των μωρών που μολύνθηκαν στη μήτρα και των οποίων οι μητέρες είχαν μέση ηλικία κύησης σε λοίμωξη 16 εβδομάδων και δεν έλαβαν υπερανοσοσφαιρίνη. Το ποσοστό αυτό είναι πολύ υψηλότερο από το 2.7% των βρεφών των γυναικών που έλαβαν υπερανοσοσφαιρίνη με μέση ηλικία κύησης με μόλυνση 14 εβδομάδων, σε αυτή την ομάδα η νόσος αναπτύχθηκε μόνο σε 1 από τα 37 μωρά που μολύνθηκαν στη μήτρα.

Η θεραπεία με υπερανοσοποιητική σφαιρίνη σε δόσεις πρόληψης ή θεραπείας, συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένες συγκεντρώσεις IgG μετά από εγχύσεις (εντός 30 λεπτών μετά την έγχυση σε 24 ασθενείς και εντός 6 ημερών σε 8 ασθενείς). Οι γυναίκες που έλαβαν υπερανοσοποιημένη σφαιρίνη είχαν CMV συγκεντρώσεις και

IgG αντισώματα κατά τη γέννα παρόμοιες με εκείνες που δεν έλαβαν θεραπεία. Ο αριθμός και το ποσοστό των ανοσοκυττάρων μετρήθηκαν κατά την εγγραφή και περίπου 8 εβδομάδες μετά την έγχυση υπερανοσοσφαιρίνης σε 26 γυναίκες και κατά την εγγραφή και 8 εβδομάδες αργότερα σε 21 μη θεραπευόμενες γυναίκες. Δεν υπήρξαν σημαντικές μεταβολές στις δεύτερες. Οι γυναίκες που έλαβαν θεραπεία είχαν σημαντική μείωση, περίπου 33% του ποσοστού των συνολικών κυττάρων CMV και της κυτταρικής δραστηριότητας. Κανένα ανεπιθύμητο συμβάν δε σχετίστηκε με τις εγχύσεις υπερανοσοσφαιρίνης.

Τα αποτελέσματα και οι παρατηρήσεις της εν λόγω έρευνας συμφωνούν με το φυσικό ιστορικό μόλυνσης από CMV και της εγκυμοσύνης. Για τις γυναίκες που έχουν μολυνθεί πριν από τη σύλληψη (οι οποίες είναι οροθετικές), το ποσοστό μετάδοσης CMV από τη μητέρα στο έμβryo κυμαίνεται συνήθως από 0.5 έως 0.2 τις εκατό. Ωστόσο, για τις γυναίκες με πρωτογενή λοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα ποσοστά μητρικής – εμβρυϊκής μετάδοσης, κυμαίνονται από 40 έως 50 τοις εκατό. Συνολικά η μετάδοση εμφανίστηκε στο 56% των γυναικών με πρωτογενή λοίμωξη και το 16% αυτών που έλαβαν υπερανοσοποιητική σφαιρίνη.

Το υψηλότερο ποσοστό της συμπτωματικής συγγενής μόλυνσης και των συνεπειών (περίπου 25%), συμβαίνει μεταξύ των μολυσμένων βρεφών των οποίων οι μητέρες είχαν πρωτογενή μόλυνση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το ποσοστό της νόσου CMV μεταξύ των μολυσμένων βρεφών και των οροθετικών μητέρων είναι 8% ή και λιγότερο. Παρατηρήθηκε η νόσος CMV σε 28% των μωρών που γεννήθηκαν με τη νόσο και των οποίων οι μητέρες δεν έλαβαν υπερανοσοποιημένη σφαιρίνη. Αυτό το ποσοστό είναι συμβατό με προηγούμενες έρευνες. Μεταξύ των 37 εγγραφών μολυσμένων βρεφών των γυναικών που έλαβαν υπερανοσοποιητική σφαιρίνη, μόνο το 1 (3%) είχε ασθένεια CMV.

Οι μελέτες νεογνικής μετάγγισης έδειξαν ότι τα αντισώματα έναντι CMV ήταν προστατευτικά έναντι της νόσου MCV. Οι συμπτωματικές μολύνσεις CMV αναπτύχθηκαν σε νεογνά που γεννήθηκαν από οροαρνητικές μητέρες μετά τη λήψη προϊόντων αίματος, ενώ τα πρόωρα νεογνά που γεννήθηκαν από οροθετικές μητέρες, μολύνθηκαν αλλά παρέμειναν ασυμπτωματικά μετά τη λήψη προϊόντων αίματος. Έως 8 εβδομάδων, μόνο το 10 – 20% του μητρικού αντισώματος παραμένει. Και σε αυτή την ηλικία τα νεογνά προστατεύονται από τη νόσο. Εντυπωσιακά αποτελέσματα έχουν επίσης παρατηρηθεί σε έγκυα ινδικά χοιρίδια που έχουν προσβληθεί από CMV πριν ή μετά από παθητική χορήγηση αντιορού σε ολόκληρο τον ιο ή σε ειδική γλυκοπρωτεΐνη B CMV, που προκαλεί εξουδετερωτικά αντισώματα.

Λόγω της διαθεσιμότητας ορού από κάθε υποκείμενο, θα μπορούσαμε να προσδιορίσουμε το χρόνο μητρικής μόλυνσης για σχεδόν όλα τα υποκείμενα σε μια περιοχή έξι εβδομάδων. η πλειοψηφία των γυναικών μολύνθηκε στο πρώτο τρίμηνο (42%) ή στο δεύτερο τρίμηνο (50%) της εγκυμοσύνης. Έτσι, η πιθανή αποτελεσματικότητα της θεραπείας με υπερανοση σφαιρίνη για τη μητρική λοίμωξη στο τελευταίο τρίμηνο είναι βέβαιη. Η έγχυσης υπερανοσοσφαιρίνης σε αμνιακό

υγρό αποδείχτηκε αναποτελεσματική. Η μητέρα που γέννησε το μόνο συμπτωματικό βρέφος μεταξύ των 68 γυναικών που έλαβαν θεραπεία, έλαβε υπερανοσοποιητική σφαιρίνη τόσο μέσω του αμνιακού υγρού όσο και του ομφάλιου λώρου.

Η θεραπεία με υπερανοσοποιημένη σφαιρίνη μείωσε τον αριθμό και το ποσοστό των θανατηφόρων κυττάρων, σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Αυτή η επίδραση πιθανώς να σχετίζεται με την ικανότητα της υπεράνοσης σφαιρίνης να αναστέλλει την αναπαραγωγή του CMV, καθώς κατά την αρχή μιας πρωτοπαθούς CMV λοίμωξης αυξάνεται ο αριθμός των θανατηφόρων κυττάρων και των HLA – DR + κυττάρων. Ωστόσο, ο αυξημένος αριθμός και η δραστηριότητα αυτών των ανοσολογικών κυττάρων σχετίζεται με ένα υψηλό επίπεδο παραγωγής κυτοκινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου, το οποίο μπορεί να συμβάλει στην ανοσομεσολαβούμενη εμβρυική βλάβη. Έτσι, η υπερανοσοποιητική σφαιρίνη μπορεί να ελαττώσει τις παθογόνες επιδράσεις του CMV είτε με εξουδετέρωση ή ανασορρυθμιστικά αποτελέσματα.

Η υπερανοσοποιητική σφαιρίνη εμφανίστηκε να είναι λιγότερο αποτελεσματική για την πρόληψη της μόλυνσης του εμβρύου, από ότι για τη θεραπεία εμβρύων που έχουν ήδη μολυνθεί. Αρκετοί παράγοντες μπορούν να το δικαιολογήσουν πρώτον μερικά από τα έξι μολυσμένα βρέφη μπορεί να έχουν μολυνθεί πριν η μητέρες λάβουν υπερανοσοποιημένη σφαιρίνη. Δεύτερον, η ομάδα πρόληψης έλαβε χαμηλότερη δόση υπερανοσοποιημένης σφαιρίνης από την ομάδα θεραπείας, αν και χορηγήθηκε μηνιαίως στην πρώτη ομάδα για να διατηρήσει τις συγκεντρώσεις αντισωμάτων μέχρι τη γέννα. Τρίτον και πιθανότερο, ο μηχανισμός δράσης της υπερανοσοειδούς σφαιρίνης διαφέρει στις ομάδες πρόληψης και θεραπείας.

Για την πρόληψη της μόλυνσης του εμβρύου, η υπερανοσοποιητική σφαιρίνη, μειώνει τα ιικά φορτία της μητέρας ή του πλακούντα, μειώνοντας έτσι την πιθανότητα μόλυνσης του εμβρύου. Ωστόσο, μόλις το έμβρυο μολυνθεί, η υπερανοσοσφαιρίνη μειώνει πιθανώς τη φλεγμονή του πλακούντα ή του εμβρύου ή και τα δυο, με αποτέλεσμα την αυξημένη ροή αίματος του εμβρύου με αυξημένη εμβρυική θρέψη και οξυγόνωση. Αυτός ο μηχανισμός μπορεί επίσης να αντιπροσωπεύει την αναστροφή των υπερηχογραφικών ανωμαλιών που σχετίζονται προφανώς με τη θεραπεία, καθώς τα περισσότερα σημάδια και συμπτώματα μόλυνσης συνήθως λύνονται κατά τις πρώτες βδομάδες της ζωής, πιθανώς λόγω βελτιωμένης θρέψης και διατροφής.

Το παράδειγμα αυτό χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη μας λόγω του μεγάλου πλήθους των εγκύων, το οποίο καθιστά τη μελέτη έγκυρη. Μας δίνει επίσης μια ευκαιρία να δούμε σε ένα μεγάλο εύρος τη σημαντικότητα της ασθένειας και την αναγκαιότητα εύρεσης αποτελεσματικής θεραπείας. Παρόλο που η ειδική θεραπεία για CMV με υπερανοσοσφαιρίνη ήταν ασφαλής και φαίνεται να σχετίζεται τόσο με την αποτελεσματική θεραπεία, όσο και με την πρόληψη της μόλυνσης, η παθητική ανοσοποίηση δεν είναι η βέλτιστη λύση. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι είναι εφικτή

η ενεργός ανοσοποίηση. [Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM, Congenital cytomegalovirus collaborating group passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection, 2005]

8.2 Παράδειγμα 2: Η κλινική διεξήχθη από το Japanese Congenital Cytomegalovirus Infection Immunoglobulin Fetal Therapy Study Group και αφορά τις υποθέσεις δυο γυναικών που διαγνώστηκαν με εμβρυικό ασκιτή λόγω CMV μόλυνσης (Εικόνα 1).

Η πρώτη εγκυμονούσα (27 ετών), διαγνώστηκε με εμβρυικό ασκιτή στη 19^η εβδομάδα κύησης, μέσω υπερήχου. Μεταφέρθηκε για περαιτέρω εξετάσεις και η ορολογία της έδειξε πως είναι θετική για CMV – IgG. Η μόλυνση της επιβεβαιώθηκε όταν βρέθηκε CMV DNA στον ασκιτή και χαμηλή συγκέντρωση CMV – IgG. Η μαγνητική την 27^η εβδομάδα εμφάνισε μεγάλο όγκο εμβρυικών υγρών και συμπιεσμένους πνεύμονες, οι οποίοι υπολειτουργούσαν. Δέχθηκε άμεση θεραπεία, οι οποίες συμπεριλάμβαναν χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης (22, 24 και 25 εβδομάδα κύησης), αφαίρεση του ασκιτή ακολουθούμενη από εμβρυική ενδοπεριτοναϊκή ένεση ανοσοσφαιρίνης (20, 21, 23, 26, 27 και 29 εβδομάδα κύησης), αλβουμίνη (22, 26, 28, 30 και 31 εβδομάδα κύησης) και την απομάκρυνση αμνιακού υγρού, που εμφανίστηκε 28 εβδομάδες μετά (28, 30 και 31 εβδομάδα κύησης).

Την 31^η εβδομάδα γέννησε ένα κορίτσι (1.824 kg), με καισαρική, η οποία κρίθηκε απαραίτητη, καθώς εμφάνιζε ενδείξεις πρόωρης γέννας, μετά από καρδιοκέντηση. Το νεογνό διασωληνώθηκε τραχειακά αμέσως μετά τη γέννα και ο καρδιακός ρυθμός του αυξήθηκε σταδιακά. Η κοιλία ήταν εμφανώς φουσκωμένη, με φανερή διακύμανση, αλλά δεν εντοπίστηκαν σημάδια (petechiae). Οι εξετάσεις αίματος έδειξαν λευκοπενία (leukopenia), αναιμία (anemia), θρομβωπενία (thrombocytopenia), υπογαμμασφαιριναιμία (hypprogammaglobulianemia) και υποαλβουμιναιμία (hyppoalbuminemia). Παρά τη φυσιολογική συγκέντρωση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (aspartate aminotransferase) και αμινοτρανσφεράσης αλανίνης (alanine), τα επίπεδα των πρωτεϊνών, του ινωδογόνου και του χρόνου προθρομβίνης, μειώθηκαν σημαντικά, υποδεικνύοντας ηπατική ανεπάρκεια από μολύνσεις με CMV. Με μια ακτινογραφία διαπιστώθηκε σημαντική μείωση στον όγκο του πνεύμονα, με αύξηση του κοιλιακού όγκου με ασκιτή. Ο κοιλιακός υπέρηχος αποκάλυψε ηπατομεγαλία και ο εγκεφαλικός υπέρηχος έδειξε την περιφερειακή υπερηχογονικότητα, αλλά δεν μπόρεσε να ανιχνεύσει κοίλομεγαλία και ασβεστοποιήσεις.

Αφαιρέθηκαν 300 ml περιτοναϊκού υγρού με περιτονακέντηση για να μειωθεί η συμπίεση των πνευμόνων. Ωστόσο, η αναπνευστική κατάσταση επιδεινώθηκε σταδιακά, παρά τη ρύθμιση της αναπνευστικής οδού, με ενδείξεις εμμένουσας πνευμονικής υπέρτασης. Ξεκίνησε επομένως η χορήγηση νιτρικό οξειδίου 6 ώρες μετά τη γέννα, αλλά το βρέφος εμφάνισε πνευμονοκαρδία στις 8 ώρες. Μετά από 14 ώρες γέννησης πέθανε τελικά λόγω πνευμονικής υποπλασίας. Η αυτοψία έδειξε κοίλομεγαλία και ενδοκρανιακή ασβεστοποίηση, πέρα από το μειωμένο όγκο του

πνεύμονα. Βρέθηκε CMV DNA στα ούρα, το οποίο επιβεβαίωσε τη μόλυνση με CMV.

Η δεύτερη εγκυμονούσα (30 ετών) διαγνώστηκε με εμβρυικό ασκιτή την 22^η εβδομάδα κύησης, με υπέρηχο, αφού είχε διαγνωστεί με διάταση κοιλίας. Με περαιτέρω εξετάσεις εντοπίστηκε εμβρυική περικαρδιακή διάχυση και θετικά αποτελέσματα για CMV – igG. Λόγω του θετικού CMV DNA στο αμνιακό υγρό, της χορηγήθηκε θεραπεία κατά την 24^η εβδομάδα κύησης. Η μαγνητική την 30^η εβδομάδα, έδειξε εμβρυικό ασκιτή, ηπατομεγαλία, περικαρδιακή διάχυση και συμπιεσμένους πνεύμονες (Εικόνα 2).

Η θεραπεία περιελάμβανε ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης στη μητέρα (24, 25, 26 και 30 εβδομάδα κύησης), αφαίρεση του ασκιτή ακολουθούμενη από εμβρυική ενδοπεριτοναϊκή ένεση ανοσοσφαιρίνης (28 εβδομάδα κύησης) και λευκωματίνη συν συσσωρευμένα ερυθρά αιμοσφαίρια (29 εβδομάδα κύησης), για τη θεραπεία της εμβρυικής αναιμίας. Ο τοκετός πραγματοποιήθηκε την 31^η εβδομάδα κύησης (2.236kg), με καισαρική, λόγω της μη καθησυχαστικής κατάστασης του εμβρύου.

Το νεογνό είχε μεγάλο οίδημα και βραδυκαρδία κατά τη γέννηση. Διαγνώστηκε με hydrops fetalis, με βάση το οίδημα και τον ασκιτή. Της δόθηκε χειροκίνητα αέρας και εισπνεόμενο οξείδιο του αζώτου. Ωστόσο, δεν ανταποκρίθηκε και πέθανε 20 λεπτά μετά τη γέννα. Οι εξετάσεις αίματος έδειξαν λευκοκυτταρίωση (leukocytis), αναιμία, θρομβωπενία, υπογαμμασφαιριναιμία και υποαλβουμιναιμία, καθώς επίσης και αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης. Ο κοιλιακός υπέρηχος αποκάλυψε ηπατομεγαλία με υποερεχιακές αλλοιώσεις, οι οποίες υποδηλώνουν αιμορραγία στο ήπαρ και το εγκεφαλογράφημα αποκάλυψε ήπια κοιλιακή βλάβη και υποερεχιακές αλλοιώσεις, οι οποίες υποδηλώνουν αβεστοποιήσεις. Η αυτοψία έδειξε πνευμονική υποπλασία, ηπατομεγαλία, ασκιτή και ενδοκρανιακή αβεστοποίηση. Το θετικό CMV DNA που βρέθηκε επιβεβαίωσε τη CMV λοίμωξη.

Η εξωτερική θωρακική συμπίεση εμφανίζεται συνήθως σε ολιγοδραμνίο, όπου το τοίχωμα της μήτρας συμπιέζει άμεσα τον εμβρυικό θώρακα. Στη δεύτερη περίπτωση το έμβryo υπέφερε από hydrops fetalis, που αναφέρεται ως αιτία της πνευμονικής υποπλασίας. Ωστόσο, και οι δυο περιπτώσεις ήταν περίπλοκες, με μεγάλες υπεζωκοτικές συλλογές ή νεφρική δυσπλασία, δυο από τις κύριες αιτίες πνευμονικής υποπλασίας μέσω θωρακικής συμπίεσης ή απώλεια πνευμονικού υγρού. Η δεύτερη περίπτωση έδειξε μόνο ήπιες περικαρδιακές διαχύσεις αλλά όχι υπεζωκοτικές διαχύσεις και θεωρήθηκε ότι δεν μπορούσαν να επηρεάσουν σημαντικά την ανάπτυξη των πνευμόνων, με το χώρο που καταλάμβαναν στο θώρακα. Έτσι, θεωρούμε πως δεν ευθύνεται το hydrop fetalis, αλλά οι βασικοί μηχανισμοί για την ανάπτυξη πνευμονικής υποπλασίας. Και στις δυο περιπτώσεις, ο όγκος του ασκιτή ήταν τόσο με γάλο, ώστε το κοιλιακό τοίχωμα του εμβρύου να μην μπορεί να εκτείνεται περαιτέρω, με αποτέλεσμα την ισχυρή συμπίεση του εμβρυικού θώρακα.

Παρά τις προσπάθειες, οι ασθενείς δεν κατάφεραν να διασωθούν. Επιπλέον, πολλαπλές εμβρυικές θεραπείες απέτυχαν να αποτρέψουν την ανάπτυξη πνευμονικής υποπλασίας. Η εμβρυική θεραπεία με υπερανοσοσφαιρίνη υποτίθεται πως έχει εξουδετερωτικά αποτελέσματα, αναστέλλοντας την ανάπτυξη CMV ή ανοσορρυθμιστικά αποτελέσματα μειώνοντας τα ανοσιακά κύτταρα που σχετίζονται με την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών που μπορούν να συνεισφέρουν σε ανοσομεσολαβούμενες εμβρυικές βλάβες. Όπως αναφέρθηκε, η εμβρυική θεραπεία με ανοσοσφαιρίνες θα μπορούσε να μειώσει τον αριθμό CMV κυττάρων σε ασκική του εμβρύου και ότι το CMV ικό φορτίο είναι ασθενέστερο στον ασκική του εμβρύου από ότι στο αμνιακό υγρό στις μολύνσεις CMV. Όσον αφορά το ικό φορτίο στις δυο αυτές περιπτώσεις, είναι συγκρίσιμο με άλλες αναφορές όπου η εμβρυική θεραπεία είχε θετική έκβαση. Επομένως, πιθανώς η μόλυνση του εμβρύου, η οποία ακολουθείται από αφαίρεση ασκική και χορήγηση ανοσοσφαιρίνης ή αλβουμίνης, να είναι αποτελεσματική στον έλεγχο ιικού φορτίου, αλλά δεν είναι αποτελεσματική για τον έλεγχο όγκου του σκική του εμβρύου.

Το παράδειγμα αυτό επιλέχθηκε λόγω της πληθώρας προβλημάτων που παρουσίασαν οι ασθενείς στις εξετάσεις αίματος, καθώς επίσης και λόγω της κατάληξης τους, τα οποία αποδεικνύουν την επικινδυνότητα της νόσου. [Kazumichi Fujioka, Ichiro Marioka, Kosuke Nishida, Mayumi Morizane, Kenji Tanimura, Masashi Deguchi, Kazumoto Iijima and Hifito Yamada, Pulmonary hypoplasia caused by fetal ascites in congenital cytomegalovirus infection despite fetal therapy, 2017]

8.3 Παράδειγμα 3: Η υπόθεση αφορά μια οροθετική μητέρα για τον ιό του HIV. Ήταν η πρώτη της εγκυμοσύνη και γέννησε φυσιολογικά ένα αγόρι (2560 kg). Κατά την 29^η εβδομάδα κύησης, τα συμπτώματα γρίπης περιέπλεξαν την υπόθεση. Το ικό φορτίο του HIV στο αίμα βρέθηκε να μειώνεται σημαντικά σε αυτό το στάδιο. Αμέσως μετά τη γέννηση το βρέφος υπέφερε από ταραγμένη αναπνοή και οξυγία αναπνευστική δυσχέρεια. Την Τρίτη μέρα της γέννησης δέχτηκε εξωτερική αναπνευστική υποστήριξη και εισπνοές με οξυγόνο και NO. Η ακτινογραφία του θώρακα επιβεβαίωσε κυψελιδική πνευμονίτιδα και σοβαρό πνευμονικό εμφύσημα. Η θεραπεία με αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένης αμοξικιλίνης (amoxicillin), αμικακίνης (amicillin) και κεφοταξίμης (cefotaxime), ξεκίνησε αμέσως αλλά δεν έδειξε πολλά υποσχόμενη βελτίωση (Εικόνα 8).

Η εξέταση για HIV και ικό φορτίο HIV (εντός 12 ωρών) έδωσαν αρνητικά αποτελέσματα για το βρέφος. Οι καλλιέργειες για βακτήρια και μύκητες βρέθηκαν επίσης αρνητικές. Μετά από ειδική εξέταση (TORCH) στο αίμα του βρέφους, βρέθηκε αρνητικό για rubella και τοξοπλάσμωση, αλλά θετικό σε HCMV. σε δεύτερη εξέταση (ELISA), για CMV IgM και IgG, με ορό αίματος από τη μητέρα και το μωρό, βρέθηκαν αμφότεροι θετικοί.

Υψηλό CMV ικό φορτίο βρέθηκε στο αίμα του βρέφους. Η ηχοκαρδιογραφία επιβεβαίωσε μια φυσιολογική καρδιά, αλλά παρατηρήθηκε πνευμονική υπέρταση και

υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας. Παρά το γεγονός ότι δόθηκε άμεση πνευμονική υποστήριξη, οξεία υποξαιμία αναπτύχθηκε μέσα σε λίγες ώρες από τη γέννηση. Παρατηρήθηκαν βιολογικές ανωμαλίες, όπως θρομβοκυτταροπενία, ουδετεροπενία, αυξημένο επίπεδο CRP και αυξημένη χολερυθρομία. Η λειτουργία του ήπατος παρεμποδιζόταν σε μεγάλο βαθμό, αλλά οι λειτουργίες των νεφρών ήταν κανονικές. Παρά το αρνητικό αποτέλεσμα για HIV, χορηγήθηκε Zidovudine ως προληπτικό μέτρο, αλλά η χορήγηση διακόπηκε 5 μέρες μετά, αφού ανιχνεύτηκε CMV λοίμωξη.

Παρά τη διασωλήνωση, η κατάσταση του βρέφους επιδεινώθηκε. Η ενδοφλέβια θεραπεία με ganciclovir ξεκίνησε 5 μέρες μετά τη γέννηση και συνεχίστηκε για 5 εβδομάδες, μαζί με αναπνευστική υποστήριξη. Σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε μετά από περίπου 24 μέρες θεραπείας και στη συνέχεια μειώθηκε σταδιακά η αναπνευστική δυσχέρεια. Μετά από 5 εβδομάδες το βρέφος δε χρειαζόταν μηχανική υποστήριξη, αλλά συνέχισε να του δίνεται οξυγόνο για άλλες 15 μέρες. Ακολούθως, η ακτινογραφία θώρακα έδειξε μειωμένη εμπλοκή στους πνεύμονες. Η εξέταση αίματος για CMV DNA επιβεβαίωσε την ταχεία υποβάθμιση της λοίμωξης. Οι διαγνωστικές δοκιμές για HIV πραγματοποιήθηκαν ξανά στις 14, 28 και 48 ημέρες μετά τη γέννηση. Έδωσαν όλες αρνητικά αποτελέσματα. Οι οφθαλμολογικές και νευρολογικές εξετάσεις έδωσαν φυσιολογικά αποτελέσματα. Η ενδοχαιμική χολόσταση σταδιακά μειώθηκε. Το βρέφος κρατήθηκε 1 εβδομάδα ακόμα για προληπτικούς λόγους. Ξαφνικά τη δεύτερη μέρα, το βρέφος παρουσίασε σοβαρή αναπνευστική δυσφορία και εμφάνισε υποξαιμία. Το νεογνό κατέληξε την επόμενη μέρα από αναπνευστική και καρδιακή ανεπάρκεια. Η βιοψία του πνεύμονα έδειξε πως το αίτιο για την οξεία μόλυνση ήταν CMV λοίμωξη.

Το περιστατικό αυτό, πρόκειται για εξειδικευμένη περίπτωση, όπου η μητέρα είναι οροθετική για HIV και το βρέφος οροαρνητικό για κυτταρομεγαλοϊκή λοίμωξη, η οποία εμφανίστηκε κατά τη γέννηση. Το CMV είναι ένα τυπικό περιστατικό ιικό παθογόνο που σχετίζεται με τη λοίμωξη HIV και προκάλεσε πνευμονική υποπλασία, πνευμονική υπέρταση και εμφύσημα στο βρέφος. Η πνευμονική υποπλασία είναι γνωστό σύμπτωμα που σχετίζεται με τη συγγενή λοίμωξη CMV και έχει αναφερθεί σε πολλές περιπτώσεις ανά τον κόσμο. Η μόλυνση CMV γενικά δημιουργεί πνευμονική υποπλασία μετά από εμβρυική αναιμία. Κοινές παθολογικές παρατηρήσεις σε έμφυτα μολυσμένους εμβρυικούς πνεύμονες μετά από επιδείνωση του CMV είναι η ανώμαλη μορφολογία που συνδέεται με οίδημα, βαθμιαία και πυώδη επιδείνωση. Η αγγειίτιδα επίσης είναι ένας άλλος παθογόνος μηχανισμός που προκαλεί νεογνικό θάνατο. Η πνευμονική υπέρταση και η κυψελίδικη πνευμονίτιδα συνδέονται με συγγενή λοίμωξη από CMV και παρατηρήθηκαν και σε αυτή την περίπτωση. Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία για HIV για σημαντικό χρονικό διάστημα, παρουσιάζουν πολύ μειωμένο κίνδυνο μετάδοσης του ιού στο βρέφος κατά τη διάρκεια της κύησης. Ωστόσο αυτές οι γυναίκες είναι πολύ επιρρεπείς στο να προσβληθούν από CMV το οποίο μεταδίδεται στο παιδί. Η πρωτογενής μόλυνση στις μητέρες εξακολουθεί να είναι η κύρια αιτία μόλυνσης σε βρέφη. Η αναπνευστική υποστήριξη πρέπει να ξεκινήσει και να διατηρηθεί για όσο

διάστημα η πνευμονική υπέρταση συνεχίζεται, μαζί με χορήγηση φαρμάκων για CMV. Επί του παρόντος, υπάρχουν τέσσερα φάρμακα για CMV, ganciclovir, valganciclovir, forcarnet και cidofovir, με τα οποία έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος στη θεραπεία και την πρόληψη της μόλυνσης από ΗΜV. η σωστή διάρκεια και η δοσολογία παραμένουν αμφιλεγόμενες. Συγγενικά μολυσμένα νεογνά με παθήσεις όπως πνευμονίτιδα, οισοφαγίτιδα, θρομβοκυτταροπενία και χοριορεντινίτιδα, φάνηκε να επωφελούνται από θεραπείες με τα παραπάνω φάρμακα. Σε αυτή την περίπτωση, φάνηκε πως η ενδοφλέβια θεραπεία συσχετίστηκε με την προυπάρχουσα αναπνευστική υποστήριξη μετά από έγκαιρη διάγνωση, το βρέφος ανέκαμψε. Δεν παρατηρήθηκαν οποιεσδήποτε παρενέργειες. Αν και οι κλινικές συνθήκες βελτιώθηκαν αρχικά, λόγω της σοβαρής υποπλασίας του πνεύμονα από τον ιό και της διαδοχικής βλάβης του κυψελιδίου, το νεογνό κατέληξε.

Το περιστατικό αυτό αποτελεί ιδιαίτερη περίπτωση, και για αυτό το λόγο είναι άξιο αναφοράς, καθώς ναι μεν το βρέφος παραμένει ανεπηρέαστο από το HIV, αλλά καθίσταται ιδιαίτερα ευαίσθητο στη συγγενή μόλυνση από CMV και εμφανίζει σοβαρή πνευμονική υποπλασία. Μας δείχνει την ξεκάθαρη σύνδεση δυο σοβαρότατων και θανατηφόρων ασθενειών. Δεν γίνεται φυσικά να παραβλεφθεί το γεγονός πως ενώ ο ιός του HIV είναι τη σήμερον ημέρα αντιμετωπίσιμος και με την κατάλληλη θεραπεία μπορεί να επέλθει σε μια μόνιμη καταστολή, η θεραπεία για τη μόλυνση από CMV μελετάται ακόμα, χωρίς ελπιδοφόρα προς το παρόν αποτελέσματα. [Chatterjee A, Ansari S, Sarkar A, Misha L, Bhattacharya M, Sanath KG, et al, Congenital cytomegalovirus infection causing severe pulmonary hypertension in a newborn with a HIV seropositive mother – a case report from Eastern India, 2016]

8.4 Παράδειγμα 4: Μια τριαντάχρονη γυναίκα στη δεύτερη εγκυμοσύνη της, γέννησε κολπικά ένα κορίτσι (2940kg), με περιφέρεια κεφαλής 34 εκατοστά την 39^η εβδομάδα κύησης. Η μητρική ασθένεια και ο πυρετός είχαν αρχίσει να περιπλέκουν την υπόθεση από την 31^η εβδομάδα. Δεν είχε παρατηρηθεί προγεννητική ανωμαλία στον υπέρηχο. Η μηχανική υποστήριξη για το βρέφος ξεκίνησε την πρώτη ώρα μετά τη γέννα, λόγω οξείας αναπνευστικής δυσλειτουργίας. Η ακτινογραφία θώρακος έδειξε πνευμονίτιδα. Το βρέφος ξεκίνησε θεραπεία με αντιβιοτικά (αμοξικιλίνης, κεφοταξίμης και αμικασίνης). Παρά τη μηχανική υποστήριξη μέσα σε 12 ώρες ξεκίνησε υποξαιμία. Το καρδιογράφημα έδειξε δομικά μια φυσιολογική καρδιά, αλλά πνευμονική υποπλασία στους πνεύμονες. Παρά την αναπνευστική υποστήριξη, το εισπνεόμενο μονοξειδίο του αζώτου, τη θεραπεία με δοβουταμίνη, η κατάσταση του βρέφους επιδεινώθηκε. Η ηπατομεγαλία και η σπληνομεγαλία εμφανίστηκαν την πέμπτη μέρα της ζωής του. Οι βιολογικές ανωμαλίες περιελάμβαναν αυξημένη C πρωτεΐνη, θρομβοπενία, ουδετεροπενία, αυξημένη συζευγμένη χολερυθρομία και ασπартική αμινοτρανσφεράση. Καλλιέργειες για βακτήρια και μύκητες επέστρεψαν αρνητικά αποτελέσματα. Η μόλυνση με CMV εντοπίστηκε στα ούρα και το πλάσμα του αίματος. Δόθηκε ενδοφλέβια θεραπεία με

ganciclovir και πολυκλωνική ανοσοσφαιρίνη G. Η ακτινογραφία θώρακα έδειξε σοβαρή υποπλασία στον πνεύμονα και εμφύσημα. Την 15^η μέρα ο ασθενής κατέληξε. Οι γονείς αρνήθηκαν μεταθανάτια εξέταση και πνευμονική βιοψία.

Μια τριαντάχρονη γυναίκα κατά τη δεύτερη φυσιολογική της εγκυμοσύνη γέννησε κολπικά (2520gr) ένα αγόρι με περιφέρεια κεφαλής 32 εκατοστά, την 37^η εβδομάδα κύησης. Το βρέφος απαιτούσε μηχανική υποστήριξη. Οι ακτινογραφίες στο στήθος έδειξαν μέτριο κυψελιδικό σύνδρομο. Η καρδιογραφία έδειξε μια φυσιολογική καρδιά και πνευμονική υποπλασία. Ο αριθμός αιμοκυττάρων έδειξε θρομβοπενία, βρογχοπενία, με φυσιολογικό αριθμό λευκοκυττάρων. Η αμοξικιλίνη και η θεραπεία με γενταμικίνη ξεκίνησαν άμεσα. Παρά τη θεραπεία η πνευμονική υποπλασία επιδεινώθηκε και ξεκίνησε και υποξαιμία. Το βρέφος χρειάστηκε εξωτερική αναπνευστική υποστήριξη για οξυγόνωση για πέντε μέρες. Μετά από παροδική αναπνευστική βελτίωση, το υπερηχογράφημα επιβεβαίωσε σοβαρή επιδείνωση της υποπλασίας, καθώς επίσης και πνευμονική αγγειοδραστική ουσία. Η καλλιέργεια αίματος και το γαστρικό υπόστρωμα ήταν αρνητικά για βακτήρια και μύκητες. Λόγω της νεογνικής θρομβοπενίας και της εμφάνισης κυτταρομεγαλοϊού στα ούρα, επιβεβαιώθηκε την πρώτη κιόλας μέρα, η μόλυνση από συγγενή CMV. CMV DNA Ανιχνεύθηκε σε δείγμα αίματος και βρογχοκυψελιδική έκπλυση τη 12^η μέρα. Ταυτόχρονα, ο ασθενής παρουσίασε ίκτερο και ηπατοσπληνομεγαλία. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν φυσιολογικός. Ξεκίνησε ενδοφλέβια χορήγηση γανσικλοβίρης τη 13^η μέρα και συνεχίστηκε για 6 εβδομάδες χωρίς το νεογνό να παρουσιάσει παρενέργειες. Εντός δυο εβδομάδων, η εξέταση για CMV DNA στο αίμα και στα ούρα επέφερε αρνητικά αποτελέσματα και η αναπνευστική κατάσταση βελτιώθηκε αργά. Η παροχή οξειδίου του αζώτου σταδιακά μειώθηκε και σταμάτησε τελείως την 25^η μέρα. Το βρέφος σταμάτησε να χρειάζεται την αναπνευστική υποστήριξη την 32^η μέρα και η θεραπεία με οξυγόνο ήταν απαραίτητη μέχρι την 56^η μέρα. Η νευρολογική κατάσταση παρέμεινε φυσιολογική. Η οφθαλμολογική εξέταση απέκλεισε την αμφιβληστροειδίτιδα. Το βρέφος πήρε εξιτήριο μετά από διάστημα 2 μηνών. Η παρακολούθηση του συνεχίστηκε και η κατάσταση της υγείας του βελτιωνόταν σταδιακά τους επόμενους μήνες.

Οι δυο αυτές περιπτώσεις επιλέχθηκαν σαν παραδείγματα καθώς εμφανίζουν ομοιότητες, αλλά η κατάληξη τους είναι διαφορετική. Στην πρώτη γέννα το βρέφος καταλήγει, ενώ στη δεύτερη επιζεί και βελτιώνεται. Αυτό μας αποδεικνύει πως υπάρχουν παράγοντες που επηρεάζουν την έκβαση της μόλυνσης, τους οποίους δε γνωρίζουμε ακόμα. Απαιτείται βαθύτερη μελέτη και έρευνα για τις λοιμώξεις από CMV. [Walter – Nicolet E, Leblanc M, Leruez – Ville M, Hubert PH, Mitanchez D, Congenital cytomegalovirus infection manifesting as neonatal persistent pulmonary hypoplasia: Repost two cases, 2011]

8.5 Παράδειγμα 5: Η έρευνα διεξήχθη από το Σεπτέμβριο του 2014 μέχρι τον Ιανουάριο του 2015, στη Μαντσίτα, Νότια μοζαμβίκη. Συμμετείχαν 118 γυναίκες, εκ των οποίων οι 37 είχαν μολυνθεί από τον ιό του HIV πριν την εγκυμοσύνη. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 20 ετών και το 75% των γυναικών ήταν κάτω από 30 χρονών. Οι εξετάσεις που πραγματοποιήθηκαν για την επιβεβαίωση της μόλυνσης, ήταν λήψη δείγματος από τον ομφάλιο λώρο, εξετάσεις αίματος και βιοψία στον πλακούντα, με τα αποτελέσματα να δείχνουν πως όλες ήταν θετικές για CMV DNA. Πνευμονική υποπλασία παρατηρήθηκε σε 27 από αυτές τις περιπτώσεις και διαπιστώθηκε με δείγματα που πάρθηκαν από τον ιστό του πλακούντα. Δε σημειώθηκαν άλλα σοβαρά ευρήματα κατά την εξέταση του ιστού, ούτε στην εξέταση ούρων (Εικόνες 9 – 11).

Σημειώθηκαν 110 φυσιολογικές γέννες, επτά πρόωρες και μια περίπτωση όπου το έμβρυο γεννήθηκε νεκρό, η μητέρα αρνήθηκε να δώσει άδεια για εξέταση του εμβρύου. Καμία μητέρα δεν έλαβε καμία θεραπεία για την αντιμετώπιση της μόλυνσης. Τα 21 νεογνά ήταν ελλειποβαρή, τα τρία γεννήθηκαν με μικροκεφαλία, δυο με ασφυξία αμέσως μετά τη γέννα και ακόμα δυο με δυσπλασίες. Επτά από τα βρέφη πέθαναν τους πρώτους έξι μήνες ζωής και δυο πέθαναν στις πρώτες 24 ώρες.

Η έρευνα αυτή, αν και δε μας δίνει αρκετές πληροφορίες σχετικά με τη διάγνωση, ούτε με τη θεραπεία, επιλέχθηκε σαν παράδειγμα γιατί αποτελεί μια σπάνια περίπτωση όπου σε μεγάλο αριθμό μολυσμένων μητέρων, λίγα από τα έμβρυα μολύνθηκαν και αρκετά επιβίωσαν. Αποτελεί επομένως μια ελπιδοφόρα έρευνα για το μέλλον. [Madrid L, Varo R, Maculuvé S, Nhampossa T, Munoz – Almagro C, Calderon EJ, Estévea C, Carrilho C, Ismail M, Vieites B, Friaiza V, Lozano – Dominguez M, Menendez C, Bassat Q, Congenital cytomegalovirus, parvovirus and enterovirus infection in Mozambican newborns at birth: A cross – section survey, 2018]

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο σύγχρονος προγεννητικός έλεγχος έχει καταφέρει να δώσει στις οικογένειες εμπειριστατωμένη και αξιόπιστη πληροφόρηση για την υγεία του εμβρύου. Παρέχει επίσης τη δυνατότητα έγκαιρης παρέμβασης, σε περιπτώσεις που κρίνεται αναγκαίο. Η βελτίωση του εξοπλισμού για υπέρηχο και ο σύγχρονος διακολπικός υπέρηχος, μας δίνουν πλέον πληροφορίες για την κατάσταση και την ανατομία του εμβρύου από το πρώτο κιόλας τρίμηνο και μας ενημερώνουν για τυχόν παθολογικές καταστάσεις. Σε συνδυασμό με τον έλεγχο της κατάστασης υγείας της μητέρας, μπορούμε πλέον να προβλέψουμε, αλλά κυρίως να αναστρέψουμε επικίνδυνες συνέπειες, τόσο για το έμβρυο όσο και για τη μητέρα, με τη χρήση ανάλογης αγωγής.

Παράλληλα, εκτεταμένες έρευνες και μελέτες για την ανάπτυξη νέων τεχνολογιών έχουν συντελέσει στην ακριβέστερη τεχνική των διαγνωστικών μεθόδων κι έχουν βελτιώσει την ασφάλεια τους. Ο μοριακός καρυότοπος που χρησιμοποιείται σήμερα, μας δίνει διαγνώσεις για ένα μεγάλο αριθμό γενετικών νοσημάτων του εμβρύου. Από εκεί και πέρα οι κλινικές μελέτες προσπαθούν καθημερινά να δώσουν απαντήσεις και λύσεις σε αυτές τις γενετικές παθήσεις. Οικονομική πόροι και ανθρώπινο δυναμικό βρίσκονται σε έναν συνεχή αγώνα για την καλύτερη φροντίδα της μητέρας και τη διασφάλιση μιας αξιοπρεπής και υγιούς ζωής του εμβρύου, στο μεγαλύτερο δυνατό βαθμό, αναλόγως με την κάθε περίπτωση.

Στη δική μας περίπτωση, όπου μελετάται μια σχεδόν άγνωστη . ακόμα, και άκρως επικίνδυνη πάθηση, αυτή της πνευμονικής υποπλασίας των νεογνών λόγω μόλυνσης με κυτταρομεγαλοί, είναι πλέον ξεκάθαρο πως περισσότερη έρευνα πρέπει να διεξαχθεί. Το νόσημα αυτό αποτελεί μια πρόκληση για μαιευτήρες και τους ερευνητές. Ασθένειες που κάποτε θεωρούνταν θανατική καταδίκη για τον παθόντα, είναι πλέον, στην εποχή της τεχνολογίας, πλήρως ιάσιμες και χωρίς επιπλοκές. Παρ' όλα αυτά, δεν ισχύει το ίδιο για μια ασθένεια που απειλεί το 70% των ξενιστών που θα μολύνει, πριν ακόμα έρθουν στον κόσμο. Πληθώρα ευρημάτων και πιθανών θεραπειών υπάρχουν, έτσι ώστε να είναι εφικτή η περαιτέρω έρευνα, η οποία θα οδηγήσει σε μια ασφαλή και αποτελεσματική λύση. Η χρήση υπεράνοσης σφαιρίνης φαίνεται να αποφέρει ικανοποιητικά αποτελέσματα, αλλά όχι αρκετά. Η θνησιμότητα εξακολουθεί να αγγίζει μεγάλα ποσοστά και τα προβλήματα σε περίπτωση επιβίωσης, ακολουθούν τον ασθενή για όλη του τη ζωή.

Κατά τη διάρκεια της εργασίας αυτής, τέθηκε και το ηθικό ερώτημα. Αν είναι θεμιτό οι μητέρες να υποβάλλονται σε θεραπείες με άγνωστα αποτέλεσμα και πως θα

πρέπει να αντιδράσει μια μητέρα της οποίας το έμβρυο έχει μολυνθεί. Σε ότι αφορά, το πρώτο σκέλος της ερώτησης, να σημειωθεί πως όλες οι μελέτες ήταν εγκεκριμένες και με την πλήρη συγκατάθεση των γονέων. Καμία εγκυμονούσα δεν τέθηκε σε κίνδυνο και ακόμα και αν η θεραπεία δεν είχε το επιθυμητό αποτέλεσμα, σίγουρα δεν έβλαψε περισσότερο το νεογνό. Σε μερικές περιπτώσεις υπήρξε μάλιστα βελτίωση της κατάστασης. Οι ελπίδες που δόθηκαν στους γονείς για διάσωση του νεογνού, μπορεί να ήταν άκαρπες τελικά, αλλά ήταν οι μοναδικές που είχαν εκείνη τη στιγμή. Δεν πρέπει να αμελήσουμε τις ευχαριστίες ως προς αυτούς τους γονείς, που παρ' όλη τη δυσκολία της κατάστασης, αποδέχτηκαν να λάβουν μέρος σε κλινικές μελέτες, βοηθώντας μελλοντικά νεογνά να σωθούν.

Σε ότι αφορά το δεύτερο σκέλος του ηθικού ερωτήματος, είναι στην κρίση του καθενός να αποφασίσει. Όπως με όλες τις νεογνικές παθήσεις, που προκαλούν χρόνια προβλήματα αν όχι θάνατο, η μητέρα βρίσκεται μπροστά σε ένα δίλημα μετά τη διάγνωση. Διακοπή της κύησης ή συνέχιση της με την ελπίδα να υπάρξουν τα λιγότερο δυσοίωνα αποτελέσματα. Σαν μαιευτήρες – γυναικολόγοι, μπορούμε μόνο να ενημερώνουμε εκτενέστατα, συμβουλεύουμε τους ασθενείς έχοντας υπ' όψιν μας το καλύτερο και την υγεία των ίδιων και του εμβρύου καθώς επίσης και να σεβόμαστε τις αποφάσεις τους σε τέτοιες περιπτώσεις.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Μετά από όλη αυτή την έρευνα και τα στοιχεία που συγκεντρώσαμε, τίθεται το εξής ερώτημα: Είναι τελικά η πνευμονική υποπλασία που προκαλείται από εμβρυικό ασκιτή στη συγγενή μόλυνση από κυτταρομεγαλοϊό μια αντιμετωπίσιμη πάθηση και αν όχι με ποιους τρόπους μπορεί να μειωθεί ο κίνδυνος και η θνησιμότητα που οφείλεται σε αυτή;

Η απάντηση, δυστυχώς, δεν είναι όσο ελπιδοφόρα θα θέλαμε. Η πάθηση αυτή δεν είναι ιάσιμη, ούτε αντιμετωπίσιμη σε μεγάλο βαθμό. Δε βρέθηκε ούτε μια περίπτωση όπου δόθηκε θεραπεία και το έμβρυο επίζησε χωρίς μεταγενέστερα προβλήματα. Σίγουρα τεράστια άλματα έχουν σημειωθεί για την αντιμετώπιση της και το ποσοστό νοσηρότητας έχει μειωθεί, αλλά λύση και εμβόλιο δεν έχουν βρεθεί ακόμα. Το χρονικό περιθώριο για μια τέτοια ιατρική ανακάλυψη είναι άγνωστο και αυτή ήταν η μεγαλύτερη δυσκολία που αντιμετωπίσαμε στην εκπόνηση αυτής της πτυχιακής εργασίας. Η συνειδητοποίηση, δηλαδή, του ότι θεωρούμε δεδομένο πως η σύγχρονη ιατρική έχει μια απάντηση για όλα τα προβλήματα που θα αντιμετωπίσουμε και ξεχνάμε να ευχαριστήσουμε τους χιλιάδες ανθρώπους που προσπαθούν καθημερινά να βρουν αυτές τις απαντήσεις.

Ελπίζουμε πως το μέλλον διαγράφεται ευοίωνα για τα έμβρυα και τις οικογένειες τους. Μέχρι τότε, η καλύτερη θεραπεία αποτελεί πάντα η πρόληψη.

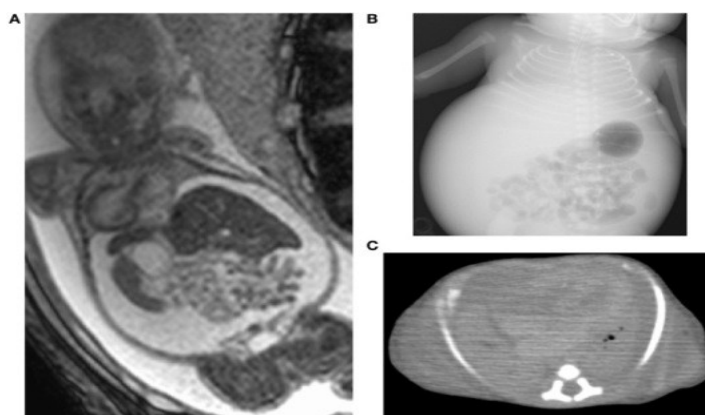
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kazumichi Fujioka, Ichiro Marioka, Kosuke Nishida, Mayumi Morizane, Kenji Tanimura, Masashi Deguchi, Kazumoto Iijima and Hifrito Yamada, Pulmonary hypoplasia caused by fetal ascites in congenital cytomegalovirus infection despite fetal therapy, 2017
2. Triebwasser JE, Treadwell MC Prenatal prediction of pulmonary hypoplasia, 2017
3. Laudy JA, Wladimiroff GW, The fetal lung 2: pulmonary hypoplasia ultrasound obstet gynecol, 2000
4. Berdon WE, Baker DH, Amoury R, The role of pulmonary hypoplasia in the prognosis of newborn infants with diaphragmatic hernia and eventration 1968
5. Lauria MR, Gonik B, Romero R, Pulmonary hypoplasia: pathogenesis, diagnosis and antenatal prediction, 1995
6. Pass RF, Cytomegalovirus, 2001
7. Nishida K, Morioka I, Nakamachi Y, Kobayashi Y, Imanishi T, Kawano S, Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus of newborn urine screening and antiviral treatment, 2016
8. Lombardi G, Garofoli F, Villani P, Tizzoni M, Angelini M, Cusato M, et al, Oral valganciclovir treatment in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection, 2009
9. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, Demmler GJ, Danker W, Shelton M, et al, Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial, 2003
10. Sherer DM, Davis, JM, Woods JR, Pulmonary hypoplasia: a review 1990
11. Koklu E, Karadag A, Tunc T, Altun D, Sarici SU, Congenital cytomegalovirus infection associated with sever lung involvement in a preterm neonate: a causal relationship?, 2009
12. Kuwashima S, Nishimura G, Iimura F, Kohno T, Watanabe H, Kohno A, et al, Low – intensity fetal lungs on MRI may suggest the diagnosis of pulmonary hypoplasia, 2001
13. Danzer E, Hoffman C, D'Agostino JA, Gerdes M, Bernbaum J, Antiel RM, et al, Neurodevelopmental outcomes at 5 years of age congenital diaphragmatic hernia, 2017

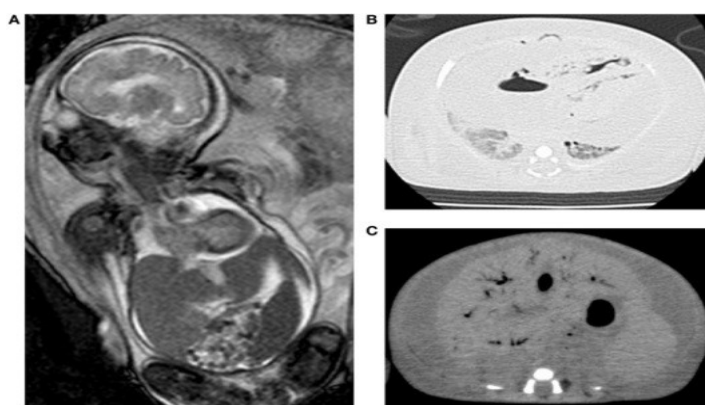
14. Page DV, Stocker JT, Anomalies associated with pulmonary hypoplasia, 1982
15. Leruez – Ville M, Ville Y, Fetal cytomegalovirus infection, 2017
16. Chatterjee A, Ansari S, Sarkar A, Misha L, Bhattacharya M, Sanath KG, et al, Congenital cytomegalovirus infection causing severe pulmonary hypertension in a newborn with a HIV seropositive mother – a case report from Eastern India, 2016
17. Ng PC, Fok TF, Lee CH, Cheung KL, So KW, To KF, et al, Congenital cytomegalovirus infection presenting as severe persistent pulmonary hypertension of the newborn, 1998
18. Manzoni R, Vivalda M, Mostert M, Priolo C, Galletto P, Gallo E, et al, CMV infection associated with severe lung involvement and persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) in two preterm twin neonates, 2014
19. Stocker JT, Congenital cytomegalovirus infection presenting as massive ascites with secondary pulmonary hypoplasia, 1985
20. Sissons JG, Carmichael AJ, McKinney N, Sinclair JH, Wills MR, Human cytomegalovirus and immunopathology, 2002
21. Rook AH, Interactions of cytomegalovirus with the human immune system, 1988
22. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM, Congenital cytomegalovirus collaborating group passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection, 2005
23. Alford CA, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Congenital and prenatal cytomegalovirus infections, 1990
24. Stagno S, Whitley RJ, Herpesvirus infections of pregnancy, 1985
25. Stagno S, Pass RF, Cloud G, et al, Primary cytomegalovirus infection in pregnancy: incidence, transmission to fetus and clinical outcome, 1986
26. Cmvaction.org.uk, The basics about the virus
27. Τσιγαρίδας Α, 19ο σεμινάριο συνεχιζόμενης εκπαίδευσης, ασκτικό υγρό και συλλογές κοιλιακής χώρας – παράμετροι αξιολόγησης.
28. Walter – Nicolet E, Leblanc M, Leruez – Ville M, Hubert PH, Mitanchez D, Congenital cytomegalovirus infection manifesting as neonatal persistent pulmonary hypoplasia: Report two cases, 2011
29. Ultrasound obstet gynecol, published online in Wiley Interscience, 2010
30. Wigglesworth JS, Desai R, Guerini P, Fetal lung hypoplasia: biochemical and structural variations and their possible significance, 1981
31. Δρόσου – Αγακίδου Β, Σαραφίδης Κ, Νικολαΐδης Ν, Διαμαντή Ε, Λαπόρδα Α, Κρεμενόπουλος Γ, Αιτιολογία και έκβαση της πνευμονικής υποπλασίας, 2003

32. Παιδιοχειρουργική κλινική δημοκρίτειου πανεπιστημίου θράκης, Γαρδίκης Σ, Επείγουσες χειρουργικές καταστάσεις αναπνευστικού συστήματος
33. Δημοπούλου Σ, έλεγχος και διάγνωση παθήσεων του εμβρύου στο 1^ο τρίμηνο κύησης, 2017
34. Cloherty JP, Eichenwald EC, Star AR, Manual of neonatal care, 1980
35. Madrid L, Varo R, Maculuvé S, Nhampossa T, Muñoz – Almagro C, Calderon EJ, Estévez C, Carrilho C, Ismail M, Vieites B, Friaza V, Lozano – Dominguez M, Menendez C, Bassat Q, Congenital cytomegalovirus, parvovirus and enterovirus infection in Mozambican newborns at birth: A cross – section survey, 2018
36. Mwaana N, Chilukutu NT, TemMusonda K, Kapasa M, et al, High rates of congenital cytomegalovirus infection linked with maternal HIV infection among neonatal admissions at a large referral center in sub – Saharan Africa, 2014

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ



Εικόνα 1. Μαγνητική τομογραφία νεογνού με πνευμονική υποπλασία.



Εικόνα 2. Μαγνητική τομογραφία νεογνού με πνευμονική υποπλασία.

| Characteristic | Therapy Group (N=45) | | | Prevention Group (N=84) | | |
|--|----------------------|---------------|----------|-------------------------|---------------|----------|
| | Received HIG (N=31) | No HIG (N=14) | P Value† | Received HIG (N=37) | No HIG (N=47) | P Value† |
| Maternal age at enrollment (yr) | | | 0.72 | | | 0.32 |
| Median | 29 | 27 | | 30 | 29 | |
| Interquartile range | 25–32 | 26–32 | | 28–33 | 27–32 | |
| No. of primary maternal infections | | | 0.21 | | | 0.38 |
| Identified by ultrasonography | 1 | 0 | | 0 | 0 | |
| Identified by maternal screening | 27 | 14 | | 36 | 43 | |
| Identified by maternal symptoms | 3 | 0 | | 1 | 4 | |
| No. of primary maternal infections identified by IgM antibodies alone | 2 | 2 | 0.58 | 0 | 0 | ND |
| Wk of gestation at maternal infection‡ | | | 0.79 | | | <0.01 |
| Median | 12 | 11 | | 14 | 20 | |
| Interquartile range | 8–15 | 9–18 | | 8–16 | 14–26 | |
| No. of fetuses with ultrasonographic evidence of disease | 15 | 7 | 0.92 | NA | NA | NA |
| Copies of CMV DNA in amniotic fluid (x10 ⁴) | | | 0.15 | | | |
| Median | 17 | 28 | | NA | NA | NA |
| Interquartile range | 1–37 | 13–85 | | NA | NA | |
| No. of women with CMV-positive amniotic fluid | | | 0.47 | NA | NA | NA |
| By PCR alone | 11 | 5 | | | | |
| By culture alone | 3 | 0 | | | | |
| By PCR and culture | 17 | 9 | | | | |
| Wk of gestation for HIG administration | | | NA | | | NA |
| Median | 24 | NA | | 19 | NA | |
| Interquartile range | 22–27 | NA | | 16–23 | NA | |
| Doses of HIG per woman | | | NA | | | NA |
| Median | 1 | NA | | 5 | NA | |
| Interquartile range | 1–1 | NA | | 4–6 | NA | |
| No. of women given intra-umbilical-cord or intraamniotic HIG (or both) | 9 | NA | NA | NA | NA | NA |
| Fetal infection identified (wk of gestation) | | | 0.14 | | | NA |
| Median | 21 | 23 | | NA | NA | |
| Interquartile range | 19–25 | 20–32 | | NA | NA | |
| Time between maternal infection and HIG administration (wk) | | | NA | | | NA |
| Median | 13 | NA | | 6 | NA | |
| Interquartile range | 10–15 | NA | | 5–9 | NA | |
| Time between fetal diagnosis and HIG administration (wk) | | | NA | | | |
| Median | 2 | NA | | NA | NA | |
| Interquartile range | 1–4 | NA | | NA | NA | |

Πίνακας 1. Βασικά στοιχεία των ομάδων θεραπείας και πρόληψης.

Table 2. Outcomes among Children Born to Women with CMV-Infected Amniotic Fluid in the Therapy Group and Ultrasonographic Evidence of Fetal CMV Disease.^o

| Mother-Infant Pair | Maternal Time of Seroconversion <i>wk of gestation and route</i> | HIG Administered | Possible Ultrasonographic Evidence of Fetal Involvement | Signs and Symptoms at Birth | Disease at ≥ 2 Yr of Age |
|--------------------|---|-------------------------------------|---|---|--|
| 1 | 7-12 | 23 IV 25 IV 30 IV+IA | Ventriculomegaly, ascites, hepatosplenomegaly | None | None |
| 2 | 20-24 | 33 IV | IUGR | None | None |
| 3 | 11-25 | 33 IV | Pyelectasis, megaloureter | None | None |
| 4 | 4-11 | 21 IV | Hepatic echodensities | None | None |
| 5 | 10 | 25 IV | IUGR | None | None |
| 6 | 10-21 | 29 IV 33 IV+IA | Ventriculomegaly, periventricular echodensities | None | None |
| 7 | 9-16 | 28 IV 34 IV+IA | IUGR | None | None |
| 8 | 11-15 | 20 IV 36 IV+IA | IUGR, pyelectasis, intestinal echodensities | None | None |
| 9 | 10-18 | 23 IV 28 IV+IA+IC 33 IV+IA+IC | IUGR, microcephaly, periventricular echodensities, ventriculomegaly, hepatosplenomegaly | IUGR, microcephaly, periventricular calcifications, lissencephaly, thrombocytopenic purpura | Severe mental and motor retardation: not able to speak or stand |
| 10 | 8-21 | 27 IV 30 IV+IA | IUGR | None | None |
| 11 | 14 | 24 IV 30 IV+IA | IUGR | None | None |
| 12 | 4-11 | 23 IV | IUGR | None | None |
| 13 | 8-19 | 22 IV 25 IV+IA | Ventriculomegaly, intestinal echodensities | None | None |
| 14 | 10-15 | 18 IV 24 IV+IA 29 IV+IA | Periventricular and intestinal echodensities, ventriculomegaly | None | None |
| 15 | <6 | 23 IV | Intestinal and hepatic echodensities | None | None |
| 16 | 11-19 | None | IUGR | IUGR, seizures (CMV DNA in cerebrospinal fluid), pneumonia, esophageal atresia | Seizures, hypotonia, right strabismus and right-arm hypotrophy, ventriculomegaly and left cerebral hypotrophy |
| 17 | <8 | None | IUGR, microcephaly, ventriculomegaly, intestinal echodensities, hepatomegaly, pyelectasis | IUGR, microcephaly, periventricular calcifications, pyelectasis, liver disease, thrombocytopenic purpura, postnatal death | Not applicable |
| 18 | 7 | None | Ascites, hepatomegaly | Intrauterine death, CMV inclusions in brain, kidneys, liver, and adrenal glands | Not applicable |
| 19 | 5 | None | IUGR | IUGR, periventricular calcifications, liver disease, thrombocytopenic purpura | Mental and motor retardation (IQ <70): able to speak a few words, not able to walk |
| 20 | 18-26 | None | IUGR, cardiomegaly, splenomegaly | IUGR, cerebral atrophy, ventriculomegaly, hemiparesis | Mental retardation (IQ <70): able to speak a few words; severe left hemiparesis (persistent at 8 yr); seizures |
| 21 | <9 | None | Ventriculomegaly | Microcephaly, periventricular calcifications, choroiditis, microphthalmia, bilateral hypoaacusis | Mental retardation (IQ <70): able to speak a few words; unilateral sensorial hearing loss; left ear, 90 dB |
| 22 | 5-14 | None | Periventricular and hepatic echodensities | Periventricular cysts and calcifications, cerebral and cerebellar atrophy, retinitis | Mental and motor retardation: able to speak a few words |

Πίνακας 2. Αποτελέσματα των παιδιών που έχουν γεννηθεί από μητέρες με μολυσμένο αμνιακό υγρό από κυτταρόμεγαλοϊό.

Table 3. Univariate and Adjusted Multivariate Logistic-Regression Analysis of Possible Predictors of Symptomatic Congenital CMV Disease in the Therapy Group.*

| Predictor | Symptomatic Group (N=8) | Asymptomatic Group (N=37) | Univariate P Value [†] | Multivariate P Value [‡] |
|---|-------------------------|---------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| No. of infants whose mothers received HIG | 1 | 30 | <0.001 | <0.001 |
| No. of fetuses with ultrasonographic evidence of disease before HIG therapy | 8 | 14 | 0.002 | <0.001 |
| No. of copies of CMV DNA in amniotic fluid (x10 ⁴) | | | | |
| Median | 29.0 | 5.5 | 0.03 | 0.40 |
| Interquartile range | 21–92 | 1–36 | | |
| No. of primary infections | | | 0.44 | NI |
| Identified by ultrasonography | 0 | 1 | | |
| Identified by maternal screening | 8 | 33 | | |
| Identified by maternal symptoms | 0 | 3 | | |
| Maternal age at enrollment (yr) | | | | |
| Median | 26 | 29 | 0.45 | NI |
| Interquartile range | 25–31 | 26–33 | | |
| Weeks of gestation at maternal infection [§] | | | | |
| Median | 9 | 12 | 0.33 | NI |
| Interquartile range | 7–15 | 10–16 | | |
| No. of women receiving intra-umbilical-cord or intraamniotic HIG (or both) | 1 | 8 | 1.0 | NI |
| No. of infants who shed CMV at birth | 8 | 31 | 0.58 | NI |

Πίνακας 3. Ανάλυση παλινδρόμησης για την ομάδα θεραπείας.

Table 4. Univariate and Adjusted Multivariate (Logistic-Regression) Analysis of Possible Predictors of Congenital CMV Infection for the Prevention Group.^a

| Predictor | Infected Group | Uninfected Group | Univariate P Value [†] | Multivariate P Value [‡] |
|---|----------------|------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| All women in the prevention group | 25 | 59 | | |
| Infants whose mothers received HIG — no. (%) | 6 (24) | 31 (52) | 0.02 | 0.04 |
| Time of primary infection — no. of women [§] | | | 0.20 | 0.49 |
| <21 weeks of gestation | 14 | 43 | | |
| ≥21 weeks of gestation | 11 | 16 | | |
| Maternal age at enrollment — yr | | | 0.78 | ND |
| Median | 30 | 29 | | |
| Interquartile range | 27–32 | 27–33 | | |
| No. of primary infections | | | 0.62 | ND |
| Identified by maternal screening | 22 | 57 | | |
| Identified by maternal symptoms | 3 | 2 | | |
| No. of infants whose mothers had a CMV-specific increase in IgG by delivery/total no. tested | 5/8 | 13/19 | 1.00 | ND |
| No. of infants whose mothers had an increase in CMV-specific IgG avidity by delivery/total no. tested | 8/8 | 19/19 | 1.00 | ND |
| No. of infants whose mothers had an increase in CMV-specific IgG after HIG by infusion/total no. tested | 4/4 | 11/11 | 1.00 | ND |
| No. of infants whose mothers had a decrease in natural killer cells by delivery/total no. tested | 2/8 | 8/14 | 0.63 | ND |
| Women who received HIG | 6 | 31 | | |
| No. of HIG doses per woman | | | 0.08 | 0.75 |
| Median | 4 | 5 | | |
| Interquartile range | 3–5 | 4–6 | | |
| Wk of gestation for HIG administration | | | 0.08 | 0.59 |
| Median | 23 | 18 | | |
| Interquartile range | 20–27 | 15–22 | | |
| Time between maternal infection and HIG administration — wk [¶] | 6.7±1.9 | 6.6±2.8 | 0.78 | ND |

Πίνακας 4. Ανάλυση παλινδρόμησης για την ομάδα πρόληψης.

Table 5. CMV-Specific IgG Concentrations and CMV Avidity in Women before and after Hyperimmune Globulin (HIG) Infusions, at Enrollment, and at Delivery.*

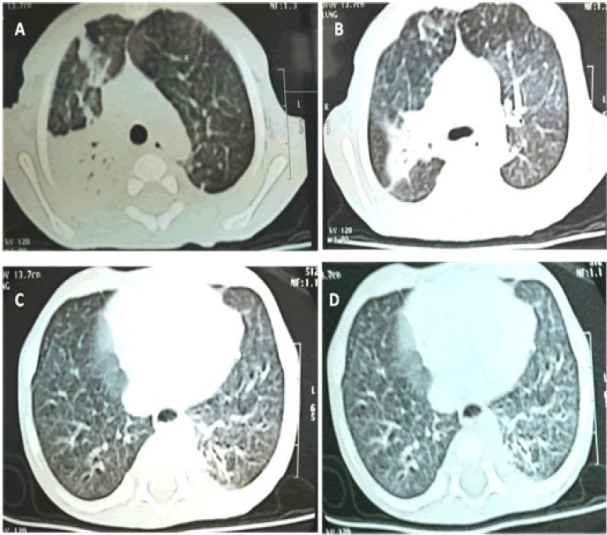
| Group | No. of Women with Results | CMV-Specific IgG Concentration U/ml | P Value† | No. of Women with Results | CMV-Specific IgG Avidity % high-avidity antibodies | P Value‡ |
|-------------------------|---------------------------|--|----------|---------------------------|---|----------|
| Therapy group | | | | | | |
| Before HIG | 10 | 5.5 (3.4–9.7) | <0.001 | 13 | 11.1 (8.5–15.6) | <0.001 |
| After HIG | 10 | 12.4 (8.0–19.0) | | 13 | 24.8 (18.6–31.4) | |
| At enrollment | 12 | 7.2 (5.0–11.4) | <0.001 | 12 | 6.7 (4.1–10.6) | <0.001 |
| At delivery | 12 | 17.4 (11.7–26.0)‡ | | 12 | 32.5 (29.3–41.7) | |
| Prevention group | | | | | | |
| Before HIG | 9 | 6.9 (3.7–12.7) | <0.001 | 15 | 15.1 (12.7–18.0)‡ | <0.001 |
| After HIG | 9 | 11.8 (7.5–18.5) | | 15 | 25.1 (19.8–31.7) | |
| At enrollment | 20 | 4.1 (2.8–6.1) | <0.001 | 20 | 8.1 (5.5–12.0) | <0.001 |
| At delivery | 20 | 11.7 (8.3–16.5) | | 20 | 29.6 (24.1–36.3) | |
| Untreated group | | | | | | |
| At enrollment | 17 | 6.6 (4.5–9.5) | 0.54 | 17 | 8.7 (6.2–12.1) | <0.001 |
| At delivery | 17 | 7.5 (4.9–11.4) | | 17 | 21.5 (15.3–30.1) | |

* Values are geometric means (and 95 percent confidence intervals). HIG denotes hyperimmune globulin.

† P values were calculated with the use of a paired t-test on log-transformed data and are for the comparison of values either before and after treatment or at enrollment and at delivery.

‡ P<0.006 for the comparison with the untreated group. All other comparisons of IgG concentrations and avidity between the untreated group and the therapy and prevention groups either before or after treatment or at enrollment or delivery were not significantly different (P>0.05).

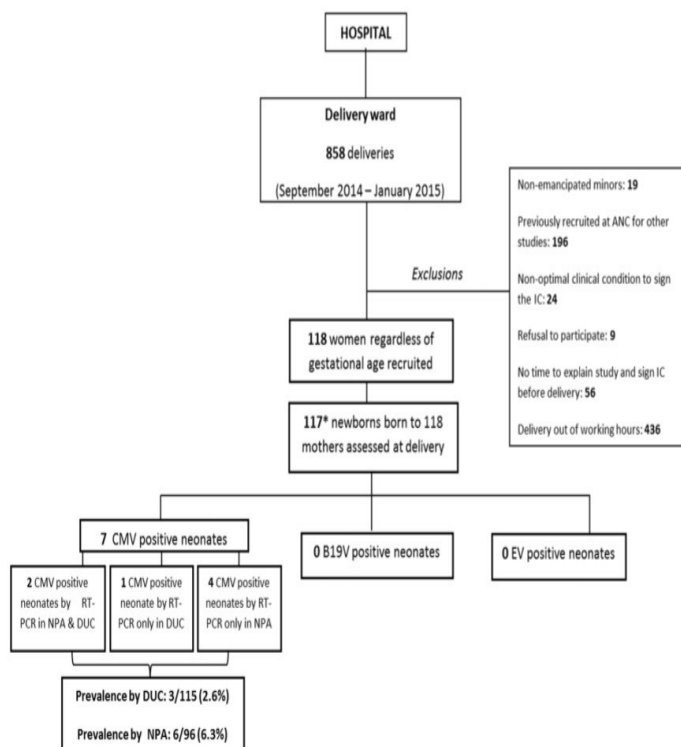
Πίνακας 5. Αποτελέσματα εξετάσεων πριν και μετά την χορήγηση υπερίμνης σφαιρίνης.



A- Consolidation of right upper lobe (posterior segment and part of anterior segment). Dyselectatic band is also seen in right lobe.
 B- Peribronchial thickening is seen in left lobe. Ground glass opacity is present in both lung fields more on left side, suggestive of alveolitis. Atelectatic band is also seen in lingual lobe of left lung.
 C- Bilateral increased pulmonary vascularity. Non-specific diffused interstitial emphysema visible.
 D- Left lung lower lobe posterior basal segment shows pneumonitis with reticulonodular pattern.

Figure 1: Post mortem examination and lung biopsy.

Εικόνα 3. Βιοψία πνευμόνων.



Εικόνα 4. Διάγραμμα ροής.

Table 1. Socio-demographic and clinical characteristics of mothers participating in the study and univariate analysis of maternal risk factors associated to congenital CMV infection measured by different specimens.

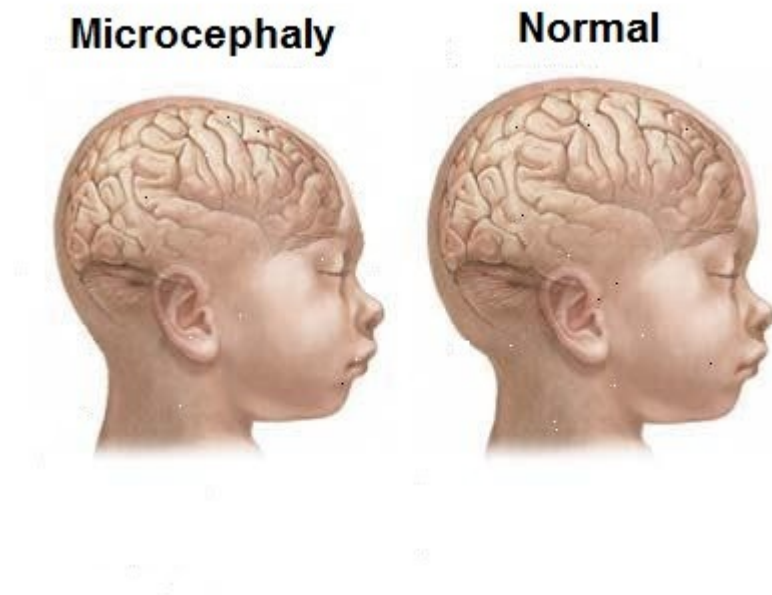
| | Total mothers recruited, n = 118 | Mothers of neonates CMV positive by DUC, n = 3 ^a | Crude OR (95%CI) ^a | p-value ^a | Mothers of neonates CMV positive by NPA, n = 6 ^a | Crude OR (95%CI) ^a | p-value ^a |
|--|----------------------------------|---|-------------------------------|----------------------|---|-------------------------------|----------------------|
| Socio-demographic characteristics | n (%) | n (%) | | | n (%) | | |
| Age in years | | | | 0.61 | | | 0.61 |
| < 21 | 51 (43.2) | 2 (66.7) | 1.00 | | 4 (66.7) | 1.00 | |
| 22 to 29 | 40 (33.9) | 0 (0) | 0.23 (0.01-4.92) | | 1 (16.7) | 0.23 (0.01-4.92) | |
| ≥30 | 27 (22.9) | 1 (33.3) | 1.05 (0.13-8.42) | | 1 (16.7) | 1.05 (0.13-8.42) | |
| Secondary or tertiary education | 30 (25.4) | 0 (0.0) | 0.40 (0.02-8.06) | 0.55 | 3 (50.0) | 3.23 (0.68-15.36) | 0.14 |
| Employment | 6 (5.1) | 0 (0.0) | 2.34 (0.1150.28) | 0.59 | 0 (0.0) | 1.92 (0.89-41.36) | 0.68 |
| Obstetric History | n (%) | n (%) | | | n (%) | | |
| Age of first pregnancy (median:IQR) | 18.0 (17-20) | 18.0 (17-18) | 0.91 (0.27-3.11) | 0.89 | 18.0 (18-18) | 1.03 (0.76-1.41) | 0.84 |
| Gravidity (mean±SD) | 2.7 (±0.2) | 3.7 (±2.2) | 1.27 (0.81-2.01) | 0.30 | 1.5 (±0.2) | 0.63 (0.31-1.29) | 0.21 |
| Previous abortion n(%) | 11 (9.3) | 0 (0.0) | 1.26 (0.61-25.97) | 0.88 | 0 (0.0) | 0.75 (0.89-14.43) | 0.85 |
| History of current pregnancy | n (%) | n (%) | | | n (%) | | |
| At least 3 antenatal visits during the pregnancy | 69 (58.5) | 2 (66.7) | 0.78 (0.98-6.15) | 0.81 | 5 (83.3) | 1.22 (0.19-8.01) | 0.83 |
| Gestational hypertension | 7 (6.1) | 0 (0.0) | 2.73 (0.12-62.25) | 0.53 | 1 (16.7) | 3.38 (0.47-24.33) | 0.23 |
| Vaginal discharge | 2 (1.7) | 0 (0.0) | 6.31 (0.25-157.63) | 0.26 | 0 (0.0) | 2.72 (0.12-62.86) | 0.53 |
| Investigations | n (%) | n (%) | | | n (%) | | |
| Syphilis positive | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 9.95 (0.34-290.3) | 0.32 | 0 (0.0) | 5.12 (0.19-140.92) | 0.33 |
| HIV positive | 37 (31.4) | 1 (2.7) | 1.26 (0.16-9.89) | 0.83 | 3 (50.0) | 2.19 (0.46-10.30) | 0.32 |
| HIV positive in HAART | 33 (89.2) | 1 (100.0) | 1.25 (0.11-4.43) | 0.86 | 3 (100.0) | 2.60 (0.48-14.04) | 0.25 |
| Anemia (<11g/dL) | 55 (72.4) | 0 (0.0) | 0.13 (0.01-3.26) | 0.21 | 2 (66.7) | 0.59 (0.07-4.88) | 0.63 |
| CMV IgG serum antibodies | 118 (100) | 3 (100) | 0.03 (0.00-1.81) | 0.09 | 6 (100) | 0.07 (0.06-3.92) | 0.20 |

Πίνακας 6. Κλινικά χαρακτηριστικά μητέρων.

Table 2. Clinical characteristics of neonates born to mothers participating in the study.

| | Neonates at birth n = 118 | Neonates CMV positive by DUC n = 3 ^a | Crude OR (95%CI) ^b | p- value ^d | Neonates CMV positive by NPA n = 6 ^a | Crude OR (95%CI) ^b | p- value ^d |
|---|------------------------------|--|----------------------------------|--------------------------|--|----------------------------------|--------------------------|
| Clinical characteristics of newborns ^c | n (%) | n (%) | | | n (%) | | |
| Gestational age at birth (live birth) | | | | 0.65 | | | 0.21 |
| Term newborn | 110 (94.1) | 3 (100.0) | 1.00 | | 5 (83.3) | 1.00 | |
| Pre term newborn | 7 (5.9) | 0 (0) | 2.01 (0.95- 42.62) | | 1 (16.7) | 3.54 (0.49- 25.53) | |
| Stillbirth | 1 (0.9) | 0 (0) | - | - | 0 (0) | - | - |
| Low birth weight (<2500gr) | 21 (17.8) | 0 (0) | 0.61 (0.03- 12.21) | 0.75 | 1 (16.7) | 1.23 (0.19- 8.09) | 0.22 |
| Head circumference in cm (mean±SD) | 35.6 (0.4) | 39.7 (5.2) | 1.13 (0.99- 1.29) | 0.08 | 36.2 (2.9) | 2.69 (0.12- 62.15) | 0.54 |
| Microcephaly | 3 (2.5) | 0 (0) | 4.43 (0.19- 103.20) | 0.35 | 1 (16.7) | 9.65 (1.07- 87.12) | 0.04 |
| Perinatal asphyxia | 2 (1.7) | 0 (0) | 10.62 (0.36- 309.66) | 0.17 | 0 (0) | 2.69 (0.12- 62.15) | 0.54 |
| Jaundice | 0 (0) | 0 (0) | - | - | 0 (0) | - | - |
| Purpura | 0 (0) | 0 (0) | - | - | 0 (0) | - | - |
| Dubowitz neurological score (mean±SD) ^e | 30.8 (0.2) | 31.0 (0.8) | 0.88 (0.64- 1.22) | 0.46 | 31.7 (1.02) | 1.14 (0.79- 1.65) | 0.47 |
| Malformations at birth | 2 (1.7) | 0 (0) | 6.25 (0.25- 156.21) | 0.26 | 0 (0) | 2.69 (0.12- 62.15) | 0.54 |
| Sick at birth | 2 (1.7) | 0 (0) | 6.25 (0.25- 156.21) | 0.26 | 0 (0) | 2.69 (0.12- 62.15) | 0.54 |
| Outcome | | | | | | | |
| Admitted first 6 months of life | 7 (5.9) | 0 (0) | 2.01 (0.95- 42.62) | 0.65 | 1 (16.7) | 3.55 (0.49- 25.52) | 0.21 |
| Death after birth ^g | 2 (1.7) | 0 (0) | 6.25 (0.25- 156.21) | 0.26 | 0 (0) | 2.69 (0.12- 62.15) | 0.54 |

Πίνακας 7. Κρίσιμα χαρακτηριστικά νεογνών.



Εικόνα 5. Μικροκεφαλία.



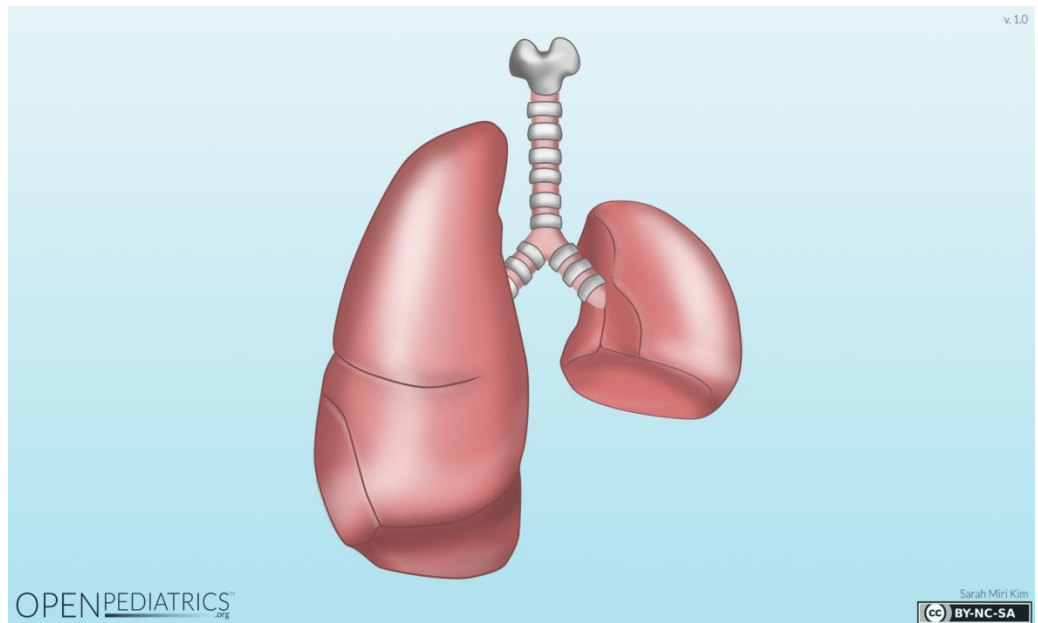
Εικόνα 6. Αιμορραγία στο δέρμα



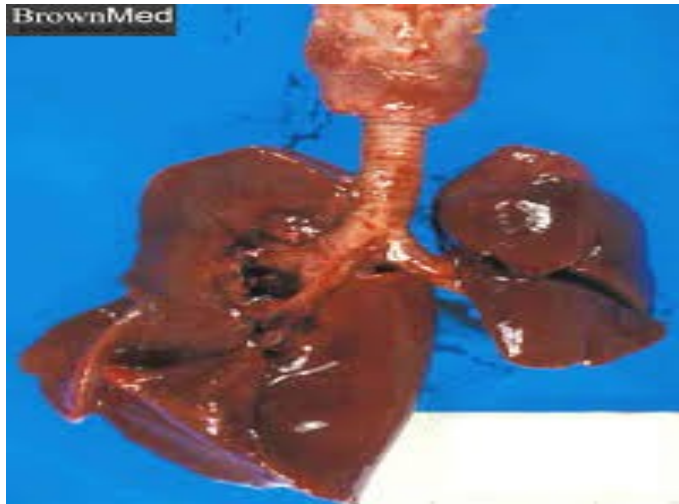
Εικόνα 7. Υπερηχογράφημα μολυσμένου νεογνού κατά την κύηση.



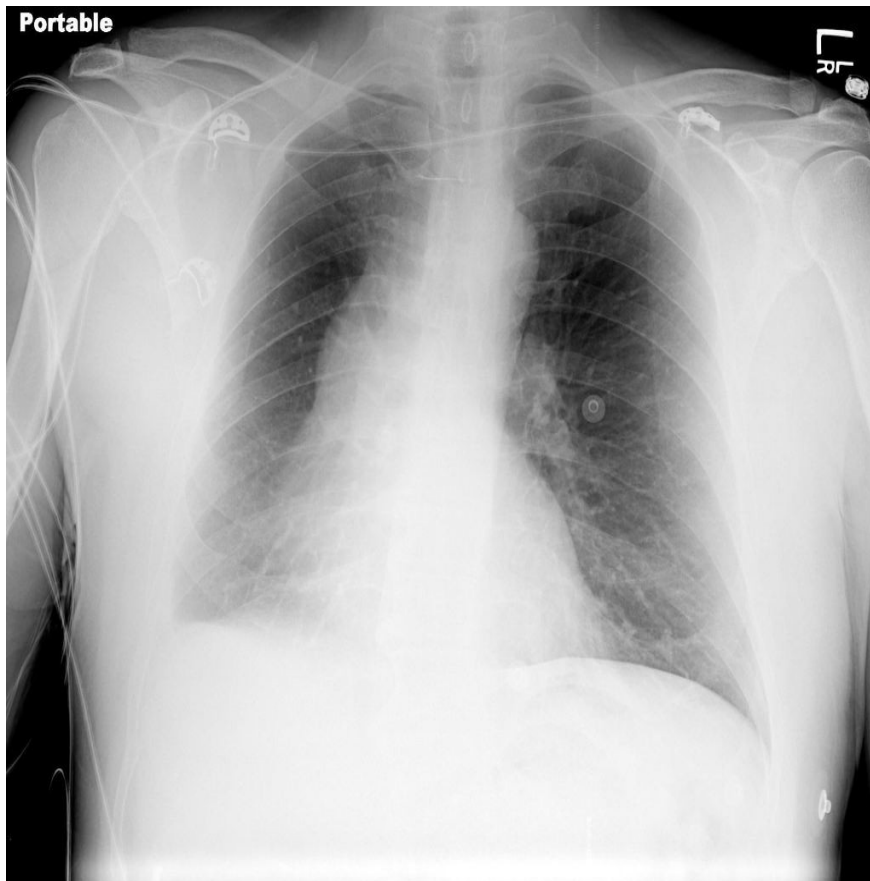
Εικόνα 8. Φωτογραφική απεικόνιση νεογνού μολυσμένο από κυτταρομεγαλιό.



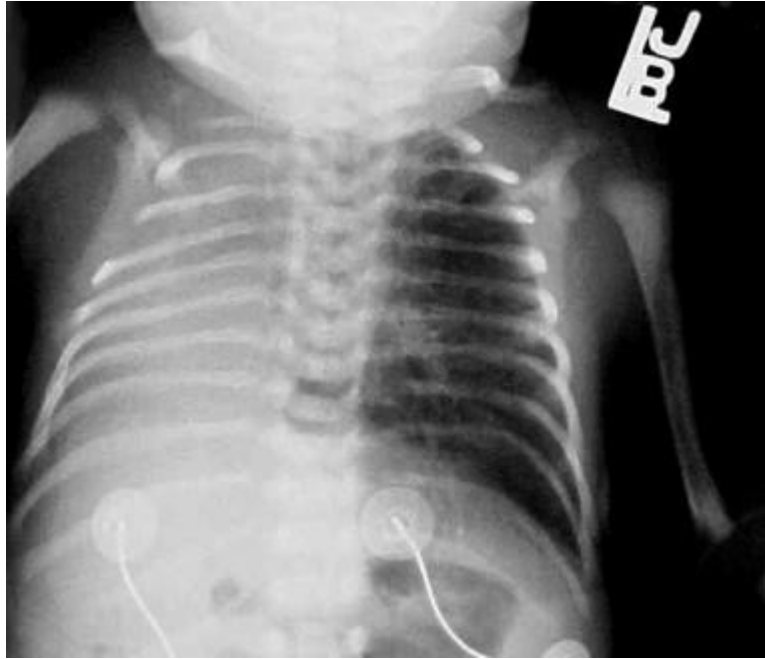
Εικόνα 9. Πνεύμονας υπό υποπλασία.



Εικόνα 10. Φωτογραφία πνεύμονα υπό υποπλασία.



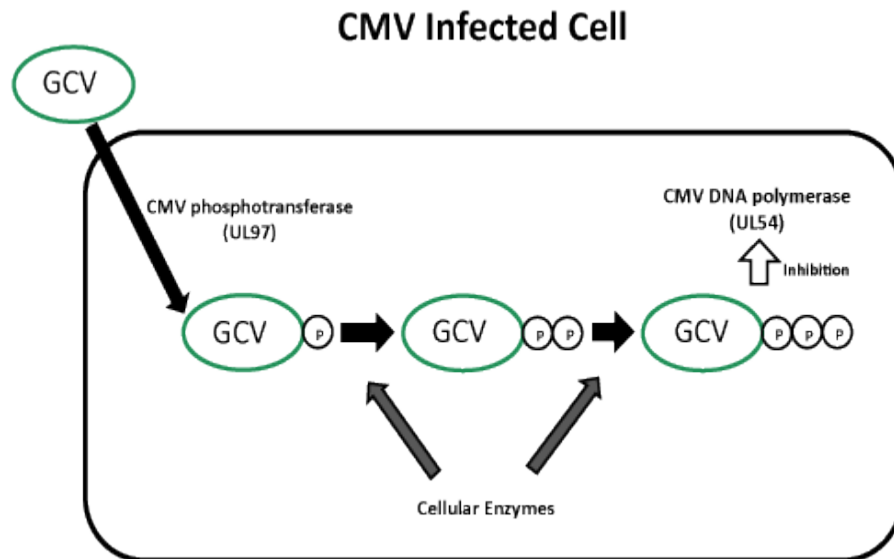
Εικόνα 11. Ακτινογραφία αριστερού υποπλαστικού πνεύμονα.



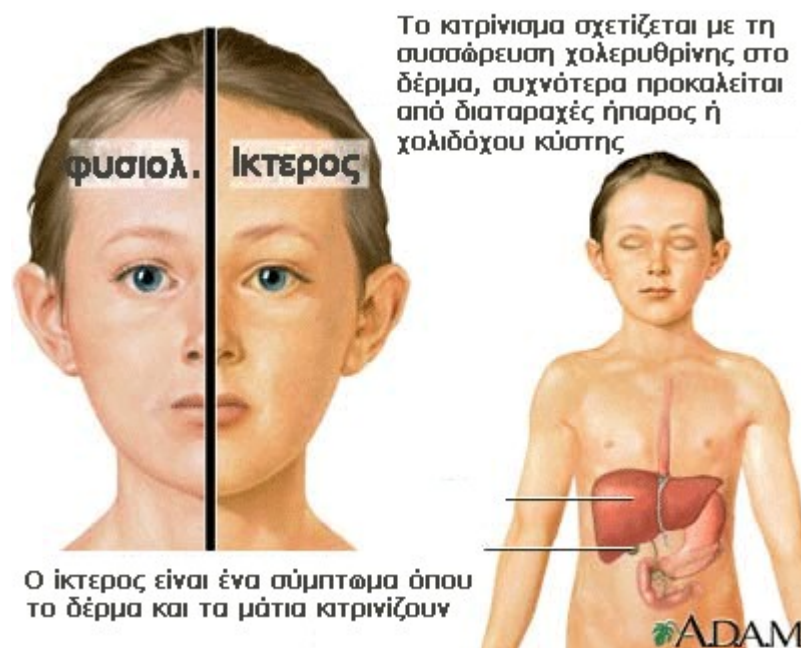
Εικόνα 12. Ακτινογραφία δεξιού υποπλαστικού πνεύμονα



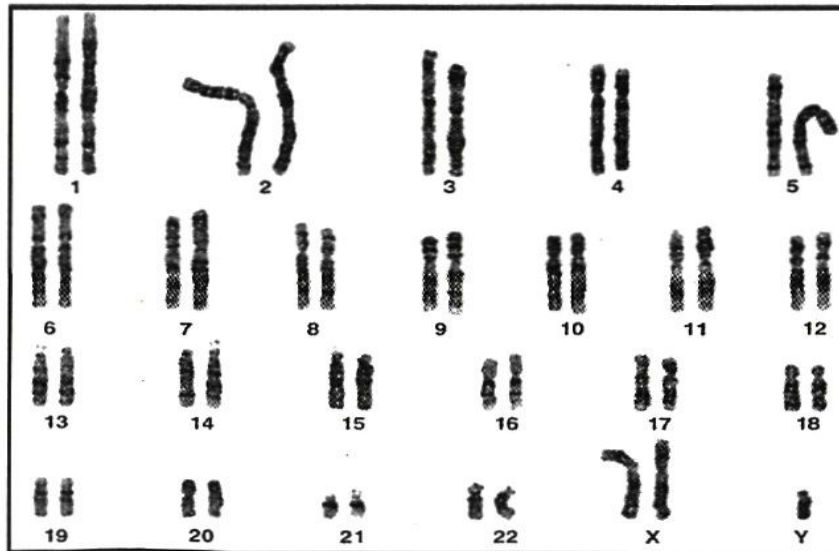
Εικόνα 13. Ακτινογραφία υποπλαστικού πνεύμονα



Εικόνα 14. Μολυσμένο κύτταρο από κυτταρομεγαλοϊό.



Εικόνα 15. Ίκτερος.



Εικόνα 16. Φωτογραφική απεικόνιση χρωμοσωμάτων.