

Οι συγγενείς καρδιοπάθειες ως αίτιο αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στην παιδική ηλικία. Ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας

Μαρία Γώγου, Ανδρέας Γιαννόπουλος

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Τα καρδιογενή αίτια ευθύνονται σε μεγάλο ποσοστό για την πρόκληση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) στην παιδική ηλικία, με τις συγγενείς καρδιοπάθειες να αποτελούν σημαντικό αίτιο ΑΕΕ καρδιακής αιτιολογίας στον πληθυσμό αυτό, είτε λόγω της παθοφυσιολογίας τους, είτε στα πλαίσια της επιδιόρθωσής τους (χειρουργικής ή μη). Οι μηχανισμοί με τους οποίους μια συγγενής καρδιοπάθεια προκαλεί ΑΕΕ περιλαμβάνουν την εμβολή, την ισχαιμία και την αιμορραγία. Η βαρύτητα μιας συγγενούς καρδιοπάθειας δε συνεπάγεται πάντα αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης ΑΕΕ. Έτσι, συγγενείς καρδιοπάθειες χωρίς θορυβώδη συμπτώματα και χωρίς σημαντική αιμοδυναμική επιβάρυνση (ανοιχτό ωοειδές τρήμα, μικρή μεσοκολπική επικοινωνία), που συχνά μένουν αδιάγνωστες, μπορούν να αποτελέσουν αίτιο ΑΕΕ στα παιδιά. Παράλληλα, η επιδιόρθωση ορισμένων συγγενών καρδιοπαθειών μπορεί να προδιαθέσει στην εμφάνιση ΑΕΕ είτε άμεσα είτε μακροπρόθεσμα. Γενικά, τα παιδιά με ΑΕΕ λόγω συγγενούς καρδιοπάθειας παρουσιάζουν ορισμένα κοινά κλινικά χαρακτηριστικά, όπως αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη μακροχρόνια παρακολούθησή τους. Παράλληλα, απαιτείται περισσότερη έρευνα για την ελαχιστοποίηση των νευρολογικών επιπλοκών που προκύπτουν από την επιδιόρθωση μιας συγγενούς καρδιοπάθειας.

Λέξεις κλειδιά: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συγγενείς καρδιοπάθειες, παιδιά, ανοιχτό ωοειδές τρήμα

Congenital heart diseases as a cause of strokes in childhood. A review of literature

Maria Gogou, Andreas Giannopoulos

A B S T R A C T

Cardiac disorders account for a great proportion of strokes in childhood. Congenital heart diseases consist a significant risk factor for stroke of cardiac origin in this age group. This is due to either pathophysiology of congenital heart diseases or repair of these defects (surgical or non-surgical) and the proposed mechanisms include embolism, ischemia and hemorrhage. It is worth-mentioning that severity of a congenital heart disorder does not always lead to increased risk for stroke. In this way, congenital heart diseases without loud symptoms or significant hemodynamic complications (eg patent foramen ovale, small atrial septal defect), which are often left undiagnosed, can lead to strokes in childhood. At the same time, repair of certain congenital heart defects can predispose to strokes, not only directly, but also on a long-term basis. In general, children with strokes due to congenital heart diseases share some common clinical traits, such as an increased recurrence rate, and this fact should be taken into account during their long-term follow-up. Besides, more research is required for prevention of neurological complications, which result from repair of congenital heart diseases.

Μαρία Γώγου
Ανδρέας Γιαννόπουλος

Παιδοκαρδιολογική Μονάδα,
Β' παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ.,
Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

Maria Gogou
Andreas Giannopoulos

Unit of Pediatric Cardiology,
2nd Pediatric Clinic, Aristotelian
University of Thessaloniki, Uni-
versity General Hospital AHEPA,
Thessaloniki, Greece

Key words: stroke, congenital heart disease, children, patent foramen ovale

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ορισμός του ΑΕΕ περιλαμβάνει τόσο το ισχαιμικό όσο και το αιμορραγικό ΑΕΕ. Το 55% των ΑΕΕ στην παιδική ηλικία είναι ισχαιμικά και το υπόλοιπο 45% αιμορραγικά, σε αντίθεση με τους ενήλικες στους οποίους το 85% των ΑΕΕ είναι ισχαιμικά. Η συχνότητα εμφάνισης ΑΕΕ κυμαίνεται από 1,3-13 περιπτώσεις ανά 100.000 παιδιά. Τα ΑΕΕ αποτελούν πλέον παγκοσμίως μια από τις 10 κύριες αιτίες θανάτου στην παιδική ηλικία(1,2).

Κλινικά τα ΑΕΕ εκδηλώνονται με πλειάδα συμπτωμάτων που εξαρτώνται από την έκταση και εντόπιση της βλάβης και περιλαμβάνουν σπασμούς, ημιπάρεση, μεταβολή του επιπέδου συνείδησης, κεφαλαλγία, εστιακή νευρολογική σημειολογία. Όταν η διάρκεια της σημειολογίας είναι μικρότερη των 24 ωρών, η κατάσταση περιγράφεται ως παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο. Στον παιδιατρικό πληθυσμό τα πιο συχνά αίτια εμφάνισης ΑΕΕ είναι οι αρτηριοπάθειες (π.χ. νόσος Μογαμογα), οι λοιμώξεις (π.χ. ανεμευλογιά), οι καρδιακές παθήσεις, οι κακοήθειες και οι αιματολογικές διαταραχές (π.χ. δρεπανοκυτταρική αναιμία, θρομβοφιλία)(3,4).

Τα καρδιογενή αίτια ενοχοποιούνται για την εμφάνιση ΑΕΕ στην παιδική ηλικία σε σημαντικό ποσοστό που όμως παρουσιάζει ευρεία διακύμανση (σε πρόσφατη μελέτη εγγίζει το 30%)(5). Αντίστοιχα, κατά τους Hoffmann A και συν. (2010) από 23.153 ασθενείς κάθε ηλικίας με συγγενή καρδιοπάθεια μετά από μέσο διάστημα παρακολούθησης 35 χρόνων ΑΕΕ εμφάνισε περίπου το 19% (0,05% η πιθανότητα εμφάνισης ανά ασθενή ετησίως)(6). Στη διεθνή βιβλιογραφία οι έρευνες που εστιάζουν στις συγγενείς καρδιοπάθειες ως αποκλειστικό ενοχοποιητικό παράγοντα για πρόκληση ΑΕΕ είναι λίγες και οι περισσότερες αφορούν ενήλικες ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες.

Σε σύγκριση με τα παιδιά που υπέστησαν ΑΕΕ άλλης αιτιολογίας, τα παιδιά που παρουσιάζουν ΑΕΕ λόγω συγγενούς καρδιοπάθειας είναι κατά κανόνα μικρότερα σε ηλικία, ο κίνδυνος υποτροπής είναι μεγαλύτερος και τα επεισόδια έχουν την τάση να είναι αμφοτερόπλευρα. Ωστόσο, το προσδόκιμο επιβίωσης και η βαρύτητα των νευρολογικών ελλειμμάτων δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων(5). Μια συγγενής καρδιοπάθεια μπορεί να προκαλέσει ΑΕΕ είτε λόγω της παθοφυσιολογίας της (εμβολή, ισχαιμία, αιμορραγία) είτε στα πλαίσια της διόρθωσής της (χειρουργικής ή μη).

Εμβολή

Γενικά, η ύπαρξη εμβολικού επεισοδίου προϋποθέτει, εκτός από τις συνθήκες που ευνοούν το σχηματισμό θρόμβου, την ύπαρξη μιας επικοινωνίας μεταξύ αριστερών και δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων, τη μετακίνηση του θρόμβου από τη δεξιά προς την αριστερή καρδιά (παράδοση εμβολή) και την προώθησή του προς την εγκεφαλική κυκλοφορία. Δύο τέτοιες συχνές επικοινωνίες είναι το ανοικτό ωοειδές τρήμα και η ΜΕ, ειδικά εκείνη με σχηματισμό ανευρύσματος μεσοκολπικού διαφράγματος.

Η παραμονή ανοικτού ωοειδούς τρήματος είναι μια συχνή κατάσταση και η συχνότητά του εγγίζει το 25-30% του πληθυσμού. Από τις μεσοκολπικές επικοινωνίες η συχνότερη είναι η ΜΕ (καλύπτουν περίπου το 70% των περιπτώσεων)(7). Σε πρόσφατη έρευνα σε παιδιά ηλικίας έως 15 ετών στη Β. Ελλάδα η συχνότητα ανοικτού ωοειδούς τρήματος ή μικρής ΜΕ υπολογίστηκε στο 15,8%(8). Οι παραπάνω επικοινωνίες κατά κανόνα συνοδεύονται από αριστεροδεξιά διαφυγή αίματος, καθώς η πίεση στον αριστερό κόλπο είναι περίπου 1-2mmHg μεγαλύτερη από αυτήν του δεξιού. Ωστόσο, αυτή η σχετικά μικρή κλίση πίεσης μπορεί εύκολα να αναστραφεί σε αρκετές καταστάσεις, οδηγώντας σε δεξιοαριστερή διαφυγή και επακόλουθη παράδοση εμβολή. Τέτοιες καταστάσεις είναι η βαθιά εισπνοή (μέσω αυξημένης φλεβικής επιστροφής στο δεξιό κόλπο), ο δυνατός βήχας και το έντονο κλάμα (μέσω μηχανισμού Valsava)(9).

Αλληλογραφία

Μαρία Γώγου
Δ. Νίκα 44, 60100, Κατερίνη
Τηλ.: 2351036093
e-mail: mariaangogou@gmail.com

Correspondence

Μαρία Γώγου
Dimitriou Nika 44, 60100, Katerini, Greece
Tel.: +30 2351036093
e-mail: mariaangogou@gmail.com

Γενικά, ο κίνδυνος δεξιοαριστερής διαφυγής είναι σημαντικά μεγαλύτερος σε περιπτώσεις ανοικτού ωοειδούς τρήματος παρά μεσοκολπικής επικοινωνίας και αυτό πιθανότατα αποδίδεται στη διαφορετική μορφολογία των δύο αυτών ελλειμμάτων (επίπλευση των χειλέων του ελλείμματος στην περίπτωση του ωοειδούς τρήματος) (7). Οι MM Dowling και συν. (2012) υπολογίζουν τη συχνότητα παραμονής ανοικτού ωοειδούς τρήματος στο 16,2% μεταξύ των παιδιών με συγγενείς καρδιοπάθειες που υπέστησαν ΑΕΕ, ενώ στη μελέτη των M. Perkonic-Benedik et al (2007) μεταξύ παιδιών με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ ανευρέθηκε ανοικτό ωοειδές τρήμα στο 50% των περιπτώσεων(7,10). Τα παραπάνω δείχνουν ότι το ανοικτό ωοειδές τρήμα, παρόλο που συνιστά μια “αθώα” συγγενή καρδιακή παραλλαγή, η οποία δεν προκαλεί αιμοδυναμική επιβάρυνση ούτε και περιορίζει τη φυσική δραστηριότητα του παιδιού, συνδέεται συχνά με την πρόκληση ΑΕΕ και ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου απουσιάζουν άλλοι ενοχοποιητικοί παράγοντες. Το γεγονός αυτό καθιστά επιβεβλημένη την ενδελεχή αναζήτηση ανοικτού ωοειδούς τρήματος σε όλες τις περιπτώσεις παιδιών και εφήβων με ΑΕΕ χωρίς εμφανή αιτιολογία.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η έρευνα των Menon SC et al (2014), οι οποίοι διερεύνησαν τους λόγους που οδηγούν σε σύγκλιση ανοικτού ωοειδούς τρήματος στην παιδική και εφηβική ηλικία. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι συχνότεροι λόγοι σύγκλεισης ήταν οι εμμένουσες κεφαλαλγίες, οι οπτικές διαταραχές, η παροδική εγκεφαλική ισχαιμία και τα ΑΕΕ, με το 90% των παιδιών να αναφέρει ύφεση των συμπτωμάτων μετά την επέμβαση(11). Γενικά, θα μπορούσε να ειπωθεί ότι στην παιδική ηλικία η ύπαρξη ανοικτού ωοειδούς τρήματος αποτελεί μια καρδιακή ανατομική παραλλαγή που δε χρειάζεται οποιαδήποτε αντιμετώπιση με εξαίρεση εκείνα τα παιδιά με ανοικτό ωοειδές τρήμα και συμπτωματολογία συμβατή με εγκεφαλική ισχαιμία.

Ωστόσο, το πιο κρίσιμο ερώτημα είναι εάν η ανεύρεση ανοικτού ωοειδούς τρήματος σε τυχαίο έλεγχο ασυμπτωματικού παιδιού συνδέεται με σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ στο μέλλον, σε σύγκριση με τα υπόλοιπα παιδιά, καθώς και κατά πόσο αναγκαία είναι η προφυλακτική σύγκλεισή του. Οι ομάδες των I. Meissner et al (2006) και MR Di Tullio et al (2007) παρακολούθησαν για διάστημα περίπου 6 ετών πληθυσμούς ενηλίκων ατόμων, στα οποία είχε τυχαία διαγνωστεί ανοικτό ωοειδές τρήμα και διαπίστωσαν ότι το ανοικτό ωοειδές τρήμα δεν αποτελεί στατιστικά σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΑΕΕ(12,13). Αντίστοιχες προοπτικές μελέτες με μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης θα ήταν χρήσιμο να διεξαχθούν και στον παιδικό πληθυσμό (Σχ.1).

Ενδιαφέρον, επίσης, θα είχε η αναζήτηση επιπρόσθετων παραγόντων, οι οποίοι σε συνδυασμό με το ανοικτό ωοειδές τρήμα μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ. Τέτοιοι ανατομικοί παράγοντες έχει βρεθεί ότι είναι η *παραμένουσα ευσταχιανή βαλβίδα* και τα *μεσοκολπικά ανευρύσματα*. Ειδικότερα, παρόλο που η ευσταχιανή βαλβίδα επί απουσίας άλλων δομικών ανωμαλιών της καρδιάς δεν έχει παθολογική σημασία, αν συνδυαστεί με ανοικτό ωοειδές τρήμα, μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα ΑΕΕ είτε προωθώντας άμεσα το έμβολο προς τον αριστερό κόλπο είτε έμμεσα αυξάνοντας το εύρος κίνησης του μεσοκολπικού διαφράγματος, το οποίο με τη σειρά του θα διευκολύνει τη μεταφορά του εμβόλου στην αριστερή κυκλοφορία(14). Ως προς τα μεσοκολπικά ανευρύσματα, πρόκειται για σχετικά σπάνια ανατομική παραλλαγή (ανευρίσκονται 10 φορές λιγότερο συχνά από το ανοικτό ωοειδές τρήμα) και εκτιμάται ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ επί ανοικτού ωοειδούς τρήματος, χωρίς όμως να θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου(8). Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι οι M. Razaq et al (2012) περιέγραψαν τη μεμονωμένη περίπτωση ενός 6χρονου αγοριού, το οποίο εμφάνισε ισχαιμικό ΑΕΕ και είχε ως μοναδικό παθολογικό εύρημα μεσοκολπικό ανεύρυσμα, γεγονός που σημαίνει ότι ο παθογενετικός ρόλος του μεσοκολπικού ανευρύσματος στην πρόκληση ΑΕΕ χρήζει περαιτέρω διερεύνησης(15).

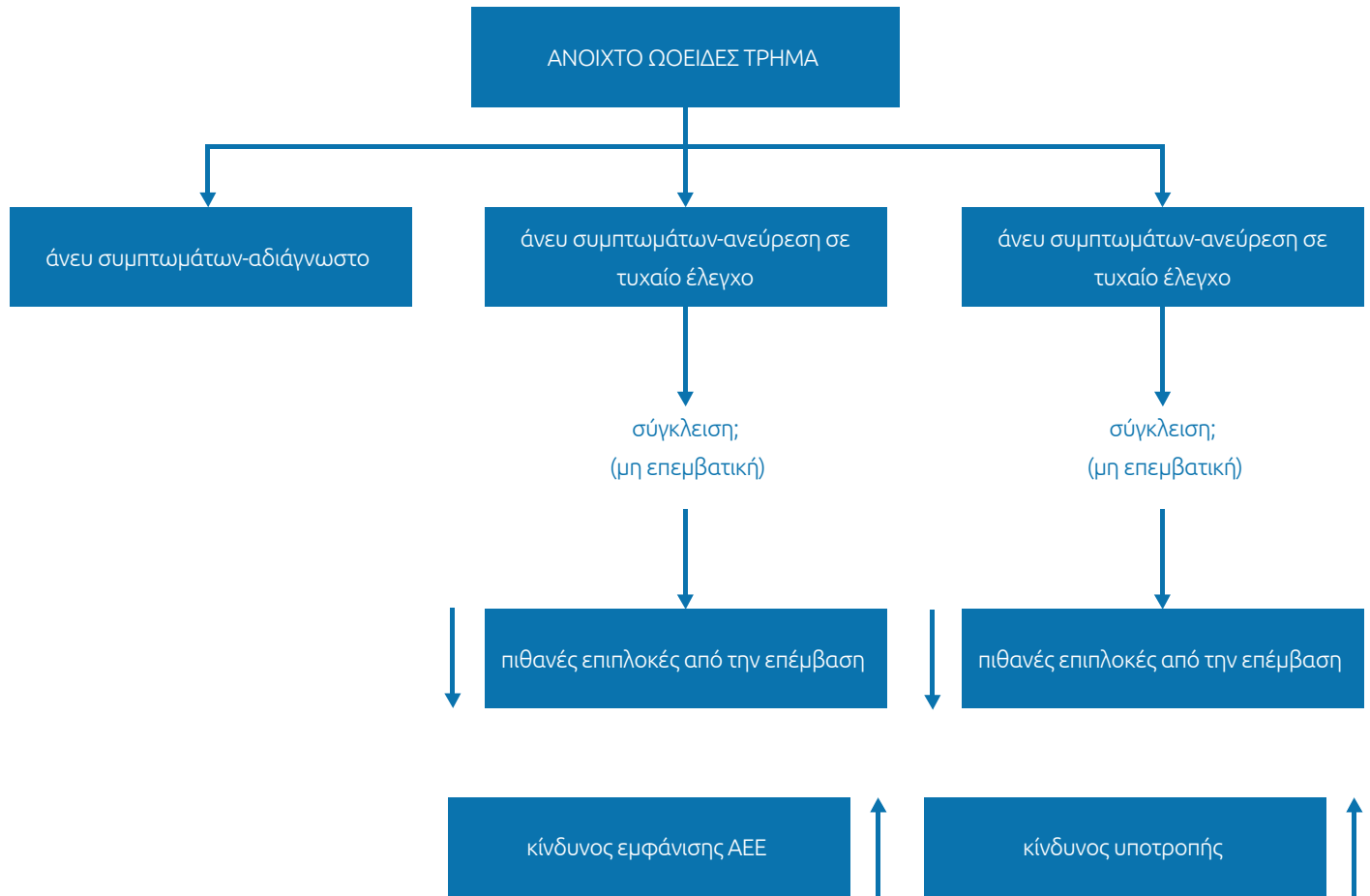
Όσον αφορά το ρόλο των αρρυθμιών στην πρόκληση ΑΕΕ, σε μεγάλη αναδρομική μελέτη των MM Massin et al (2010) μεταξύ παιδιών με σοβαρή και παραμελημένη

Συνομογραφίες

AEE: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

ME: επικοινωνία του δευτερογενούς μεσοκολπικού διαφράγματος

Σχήμα1: Διάγνωση και αντιμετώπιση ανοιχτού ωοειδούς τρήματος σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (AEE)



συγγενή καρδιοπάθεια βρέθηκε ότι η συντριπτική πλειοψηφία τους (94%) δεν παρουσίαζε σημαντικές διαταραχές του καρδιακού ρυθμού. Αντίθετα, κλινικά σημαντικές αρρυθμίες παρατηρήθηκαν μόνο σε εκείνα τα παιδιά με σοβαρή κολπική διάταση ή παρατεταμένη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και περιλάμβαναν επεισόδια παροξυσμικής υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας επανεισόδου, πρώιμες κοιλιακές συστολές, έκτοπο κολπικό ρυθμό, ενώ κολπική μαρμαρυγή εμφάνισε μόνο ένας ασθενής(16). Από τα παραπάνω φαίνεται ότι ο ρόλος των αρρυθμιών στην πρόκληση AEE σε παιδιά με συγγενή καρδιοπάθεια είναι μάλλον περιορισμένος, ειδικά τα τελευταία χρόνια όπου η χειρουργική διόρθωση μιας σοβαρής συγγενούς καρδιοπάθειας είναι συνήθως άμεση.

Ο ρόλος της **ενδοκαρδίτιδας** στην πρόκληση εμβολικών επεισοδίων είναι γνωστός και υπολογίζεται ότι περίπου το 10% των ασθενών με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα

θα υποστούν ΑΕΕ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των A. Hoffmann et al (2010) η ενδοκαρδίτιδα οφείλεται περίπου για το 2% των ΑΕΕ που συμβαίνουν σε ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια(6). Η έγκαιρη χειρουργική διόρθωση των συγγενών καρδιοπαθειών αλλά και η ευρεία χρήση χημειοπροφύλαξης αναμένονταν να ελαττώσουν την επίπτωσή της ενδοκαρδίτιδας μεταξύ των ασθενών αυτών. Ωστόσο, πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η συχνότητά της αυξάνεται σταθερά τα τελευταία χρόνια, γεγονός που θα μπορούσε να αποδοθεί στη συνολική αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών αυτών αλλά και στη χρήση προσθετικών υλικών κατά τη διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων(17). Γενικά, υπάρχει διχογνωμία μεταξύ των συγγραφέων σχετικά με το ποια είδη συγγενών καρδιοπαθειών προδιαθέτουν περισσότερο στην εμφάνιση ΑΕΕ λόγω ενδοκαρδίτιδας. Οι μεσοκοιλιακές επικοινωνίες είναι οι συχνότερες, ενώ στη δεύτερη θέση άλλοι τοποθετούν τις κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες και άλλοι τις ανωμαλίες του αορτικού τόξου(18,19).

Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι ένας επιπλέον παράγοντας που έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση ΑΕΕ είναι οι **βαλβιδοπάθειες**. Ειδικότερα, οι Rice GP et al (1981) περιέγραψαν 2 περιπτώσεις βρεφικής ημιπληγίας, στις οποίες ο μόνος ενοχοποιητικός παράγοντας που βρέθηκε ήταν η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας, η οποία, μάλιστα, παρατηρήθηκε και σε υπόλοιπα μέλη των οικογενειών. Παρομοίως, οι Jackson AC et al (1984) μελέτησαν τις περιπτώσεις 32 ασθενών νεαρής ηλικίας, οι οποίοι είχαν εμφανίσει παροδική εγκεφαλική ισχαιμία με μόνο παθολογικό εύρημα τη λειτουργική πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας. Μετά από διάστημα 8 ετών το 16% αυτών εμφάνισε υποτροπή(20,21). Ένας μηχανισμός που θα μπορούσε να ερμηνεύσει τις παραπάνω περιπτώσεις είναι η τάση που ασκείται στους θηλοειδείς μυς του αριστερού μυοκαρδίου, καθώς η μιτροειδής βαλβίδα προπίπτει στον αριστερό κόλπο και η οποία είναι δυνατό να διαταράξει την ομαλή συστολή της καρδιάς, προδιαθέτοντας στη δημιουργία θρόμβων.

Ισχαιμία

Ένας προφανής μηχανισμός με τον οποίο μια συγγενής καρδιοπάθεια θα μπορούσε να οδηγήσει σε μειωμένη αιμάτωση του εγκεφάλου είναι μέσω καρδιακής ανεπάρκειας, η οποία έχει ως αποτέλεσμα το μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Ωστόσο, κάτι τέτοιο δεν καταγράφεται στη βιβλιογραφία και αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στην καλύτερη αντιμετώπιση που έχουν πλέον αυτά τα παιδιά (έγκαιρη καρδιοχειρουργική επέμβαση διόρθωσης, φαρμακευτική αγωγή). Μια σπάνια (αφορά <1% του γενικού πληθυσμού) συγγενής καρδιοπάθεια που συνδέεται συχνά με αιφνίδιο θάνατο (ιδιαίτερως στους αθλητές) είναι η *ανώμαλη έκφυση ενός ή και των δύο στεφανιαίων αγγείων*. Οι Carvalho AC et al (1994) περιέγραψαν την περίπτωση ενός δίχρονου φαινομενικά υγιούς αγοριού, το οποίο εμφάνισε ισχαιμικό ΑΕΕ. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος αποκάλυψε ανώμαλη έκφυση της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας από την πνευμονική αρτηρία χωρίς κάποια άλλη δομική ανωμαλία. Ακολούθησε σε δεύτερο χρόνο μετεμφύτευση του ανώμαλου αγγείου και έκτοτε δεν παρατηρήθηκε υποτροπή(22).

Μια άλλη σπάνια συγγενής καρδιοπάθεια είναι το *μη συμπαγές μυοκάρδιο*, το οποίο πιθανολογείται ότι οφείλεται σε μη υποστροφή των δοκιδώσεων του μυοκαρδίου που παρατηρούνται φυσιολογικά κατά την ενδομήτριο ζωή με αποτέλεσμα τη σπογγώδη εμφάνισή του. Η συχνότητά του υπολογίζεται στο 0.12/100.000 (πιθανόν υποεκτιμημένη λόγω έλλειψης μεγάλων πληθυσμιακών μελετών), οι κλινικές εκδηλώσεις μπορούν να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε ηλικία και συχνά συνδέεται με ΑΕΕ πιθανόν λόγω ανεπαρκούς συστολής της αριστερής κοιλίας και επακόλουθη ισχαιμία αλλά και λόγω ανομοιόμορφης συστολής του μυοκαρδίου και λίμνασης το αίματος στους διευρυσμένους χώρους της σπογγώδους αριστερής κοιλίας, γεγονός που προδιαθέτει σε εμβολή. Ειδικότερα, οι Vijayvergiya R. et al (2008) περιέγραψαν την περίπτωση ενός 18χρονου αγοριού με ΑΕΕ ως πρώτη εκδήλωση

μη συμπαγούς μυοκαρδίου (αμφικοιλιακά) και οι Benyounes N. et al (2011) μια αντίστοιχη περίπτωση σε ένα νεαρό ενήλικα Όσον αφορά στην πιθανότητα που έχει ένα παιδί με μη συμπαγές μυοκάρδιο να εμφανίσει AEE, οι Sabate-Rotes A. et al (2012) παρακολούθησαν την πορεία 29 τέτοιων παιδιών ηλικίας έως 17 ετών και διαπίστωσαν ότι μόνο 1 είχε υποστεί AEE μέχρι την ενηλικίωση(23-26).

Αιμορραγία

Η συγγενής καρδιοπάθεια που θα μπορούσε να προκαλέσει αιμορραγικό AEE είναι η *στένωση του ισθμού της αορτής*, η οποία αποτελεί και μια από τις σημαντικότερες αιτίες αρτηριακής υπέρτασης στην παιδική ηλικία. Ειδικότερα, η στένωση του ισθμού στην πλειοψηφία των περιπτώσεων παρατηρείται λίγο μετά την έκφυση της αριστερής υποκλείδιας αρτηρίας με αποτέλεσμα τη μειωμένη παροχή αίματος στο κάτω ήμισυ του σώματος και την εμφάνιση σημείων αυξημένης πίεσης του αίματος στο άνω ήμισυ. Η υπερφόρτωση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας σε συνδυασμό με ανωμαλίες-δυσπλασίες των αγγείων του κύκλου του Willis (που συνυπάρχουν συχνά στους ασθενείς αυτούς) μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη των εγκεφαλικών αγγείων και ενδοκράνια αιμορραγία(27).

Πράγματι, στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν δημοσιεύσεις περιστατικών, όπου αιμορραγικά AEE καταγράφηκαν σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες ως πρώτη εκδήλωση αδιάγνωστης μέχρι τότε στένωσης του ισθμού της αορτής. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η εργασία των Young RS et al (1982) στην οποία παρουσιάζονται οι περιπτώσεις 4 βρεφών με στένωση ισθμού αορτής που υπέστησαν AEE τις πρώτες ημέρες της ζωής τους, με μέτρια μόνο αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Βέβαια, η στένωση του ισθμού έχει συσχετιστεί και με ισχαιμικά AEE, τα οποία όμως οφείλονταν σε θρομβοεμβολικά επεισόδια λόγω της καθυστερημένης κυκλοφορίας του αίματος στα στενωμένα δυσπλαστικά αγγεία του εγκεφάλου και δεν αποδίδονταν στη συγγενή καρδιοπάθεια(28-30).

Η διόρθωση των συγγενών καρδιοπαθειών ως αίτιο AEE

Χωρίς αμφιβολία η διόρθωση των συγγενών καρδιοπαθειών (είτε καρδιοχειρουργικά είτε με μεθόδους της επεμβατικής καρδιολογίας) έχει αλλάξει δραματικά τη φυσική πορεία αυτών των νοσημάτων αυξάνοντας σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης. Ωστόσο, διαφαίνεται ότι σε αρκετές περιπτώσεις οι ίδιες οι διορθωτικές επεμβάσεις μπορούν να αποτελέσουν αίτια AEE στους ασθενείς αυτούς. Στη μελέτη των Dowling MM et al (2012) μεταξύ των παιδιών με συγγενή καρδιοπάθεια που υπέστησαν AEE βρέθηκε ότι το 15,9% των AEE συνέβησαν εντός 72 ωρών από καρδιοχειρουργική επέμβαση, ενώ το 8,5% εντός 72 ωρών από καθετηριασμό της καρδιάς(7).

A. Διόρθωση με καρδιοχειρουργική επέμβαση

Αναλυτικότερα, παρατηρήθηκε ότι τελειόμηνα νεογνά με συγγενή καρδιοπάθεια, τα οποία χειρουργήθηκαν στην αρχή της ζωής τους παρουσίαζαν σε μεταγενέστερο χρόνο σε αυξημένη συχνότητα νευρολογικά προβλήματα, παρόμοια με εκείνα που παρουσιάζουν συχνά τα πρόωρα νεογνά. MRI μελέτες στα παιδιά αυτά αποκάλυψαν διάχυτη βλάβη της λευκής ουσίας αλλά και εστιακά εγκεφαλικά έμφρακτα. Δεδομένου ότι η καρδιοχειρουργική επέμβαση πραγματοποιήθηκε τους πρώτους μήνες ζωής, τα AEE δε θα μπορούσαν να αποδοθούν στην ίδια τη συγγενή καρδιοπάθεια. Εγείρεται, λοιπόν, το ερώτημα αν η επέμβαση ευθύνεται για αυτά(31). Οι βασικοί τρόποι με τους οποίους μια καρδιοχειρουργική επέμβαση μπορεί να προκαλέσει AEE είναι η *δημιουργία εμβόλου* (από τους χειρισμούς κατά την επέμβαση) και η *μειωμένη παροχή αίματος προς τον εγκέφαλο λόγω διακοπής της καρδιακής λειτουργίας και εφαρμογής πλήρους εξωσωματικής κυκλοφορίας ή εναλλακτικά καρδιοπνευμονικής παράκαμψης χαμηλής ροής*, οι οποίες δημιουργούν συνθήκες ισχαιμίας. Σε γενικές γραμμές, η εξωσωματική κυκλοφορία συνδέεται με περισσότερα νευρολογικά προβλήματα και, μάλιστα, η μεταξύ τους σχέση είναι δοσοεξαρτώμενη (ανάλογη

της διάρκειας διακοπής της καρδιακής λειτουργίας). Πέρα από τους μηχανισμούς αυτούς, στην πρόκληση ΑΕΕ συμβάλλει ο χαμηλός κορεσμός σε O_2 κατά τη διάρκεια της επέμβασης, καθώς και η παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών λόγω της υποξίας και του χειρουργικού stress. Είναι αυτονόητο ότι σημαντικό ρόλο παίζει και η νευρολογική κατάσταση του νεογνού πριν από την επέμβαση, ενώ το χαμηλό Apgar score κατά τη γέννηση αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα(32,33).

Αξίζει, πάντως, να αναφερθεί ότι είναι αναμενόμενο, ο εγκέφαλος των νεογνών και βρεφών με αιμοδυναμικά σημαντική συγγενή καρδιοπάθεια (π.χ. μετάθεση μεγάλων αγγείων, υποπλαστική αριστερή κοιλία) να εμφανίζει μεγαλύτερη ευπάθεια σε βλαπτικούς παράγοντες, όπως η ισχαιμία και η υποξία. Η ευπάθεια αυτή αποδίδεται στην αρνητική επίδραση που ασκεί η καρδιοπάθεια στην ανάπτυξη του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής. Πιο συγκεκριμένα, η μετάθεση μεγάλων αγγείων επεμβαίνει στην ανάπτυξη του εμβρυϊκού εγκεφάλου, καθώς η αορτή, η οποία εκφύεται από τη δεξιά κοιλία, μεταφέρει στον εγκέφαλο μη καλά οξυγονωμένο αίμα (κορεσμός 55%), ενώ το καλύτερα οξυγονωμένο αίμα των ομφαλικών φλεβών (κορεσμός 65%) θα καταλήξει στην πνευμονική, η οποία εκφύεται από την αριστερή κοιλία. Αντίστοιχα, στην περίπτωση της υποπλαστικής αριστερής κοιλίας ευθύνεται η μειωμένη συνολική παροχή αίματος στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Πράγματι, μελέτες που έγιναν με τη χρήση φασματοσκοπικής ανάλυσης μαγνητικού συντονισμού (MRSI) και κλασματικής ανισοτροπίας έδειξαν ότι η εγκεφαλική ωρίμανση νεογνών με μία από τις δύο παραπάνω συγγενείς καρδιοπάθειες υπολείπεται σημαντικά σε σύγκριση με την ομάδα νεογνών-μαρτύρων. Αντίθετα, συγγενείς καρδιοπάθειες που χαρακτηρίζονται από ευρείες επικοινωνίες (π.χ. ευρεία μεσοκοιλιακή επικοινωνία) δεν αναμένεται να επηρεάσουν αιμοδυναμικά τον εγκέφαλο, καθώς λόγω της εξίσωσης των πιέσεων μεταξύ αριστερής και δεξιάς καρδιάς κατά την εμβρυϊκή ζωή δεν παρατηρείται σημαντική διαφυγή(34,35).

B. Διόρθωση με μεθόδους επεμβατικής καρδιολογίας

Υπάρχουν, όμως, και συγγενείς καρδιοπάθειες που επιδιορθώνονται χωρίς καρδιοχειρουργική επέμβαση. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η διαδερμική σύγκλιση ωοειδούς τρήματος ή ΜΕ με τη χρήση ειδικών συσκευών ("ομπρέλες") μέσω καθετηριασμού της καρδιάς. Η μέθοδος αυτή κερδίζει συνεχώς έδαφος στην αντιμετώπιση των παραπάνω καταστάσεων και συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά επιτυχίας. Ωστόσο, στη διεθνή βιβλιογραφία καταγράφονται περιπτώσεις ασθενών (παιδιών και ενηλίκων) που υπέστησαν ΑΕΕ μετά την τοποθέτηση συσκευής σύγκλισης ελλείμματος. Τα αίτια είναι η δημιουργία θρόμβου (είτε στο σημείο τοποθέτησης της συσκευής είτε εν τω βάθει στη μηριαία φλέβα) σε συνδυασμό με την ύπαρξη υπολειμματικής διαφυγής (Σχ.1). Η τελευταία μπορεί να οφείλεται σε κακή τοποθέτηση της ομπρέλας ή να αποτελεί τη φυσιολογική μικρή διαφυγή που παρατηρείται τους πρώτους μήνες μετά την επέμβαση(31). Γενικά, η πιθανότητα ανάπτυξης θρόμβου στο σημείο τοποθέτησης υπολογίζεται στο 0-7% από τους Krumsdorf U et al (2004), ενώ στη μελέτη των Anzai H et al (2004) έφτασε το 22%(36-38). Παρόλα αυτά, η παραπάνω μέθοδος θεωρείται ασφαλής θεραπευτική επιλογή, καθώς κατά τους Bartz PJ et al (2006), οι οποίοι παρακολούθησαν την πορεία 45 τέτοιων ασθενών νεαρής ηλικίας, ΑΕΕ δεν παρατηρήθηκε σε κανέναν, ενώ το 98% αυτών μετά από 5 μήνες παρακολούθησης δεν εμφάνιζε υπολειμματική διαφυγή(9). Παρόμοια εμβολικά ΑΕΕ λόγω δεξιοαριστερής διαφυγής έχουν καταγραφεί και σε βρέφη με μετάθεση μεγάλων αγγείων, τα οποία υποβλήθηκαν σε κολπική διαφραγματοστομία με μπαλόνι ως ανακουφιστικό μέτρο πριν από την τελική διόρθωση της βλάβης(31).

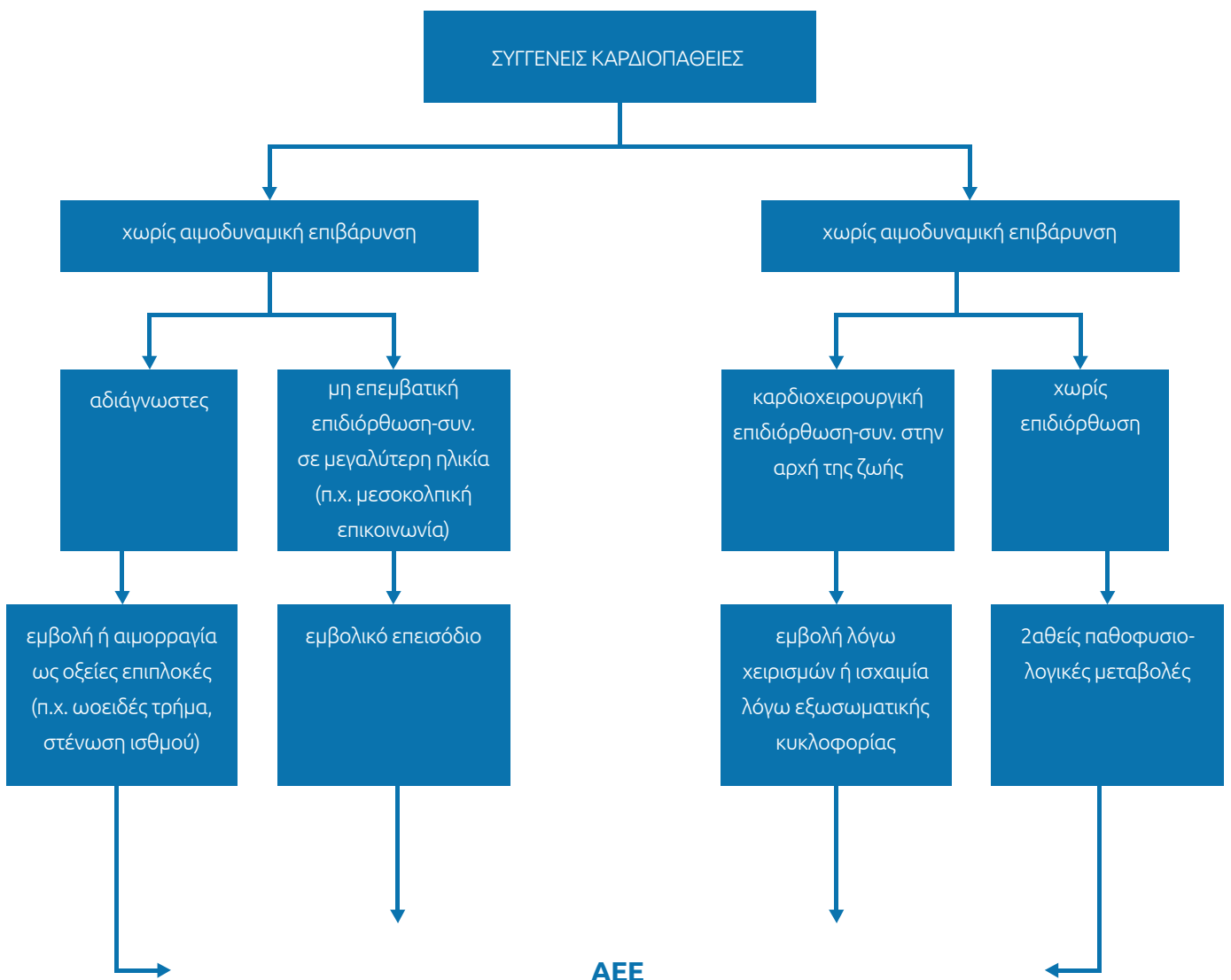
Επίσης, ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση ενός βρέφους 10 μηνών που υποβλήθηκε σε αορτοπλαστική με μπαλόνι για την αποκατάσταση επαναστένωσης χειρουργηθείσας στένωσης ισθμού αορτής. Μετά το πέρας της επέμβασης υπέστη ισχαιμικό ΑΕΕ και η νεκροψία έδειξε υποπλαστική πρόσθια αναστομωτική

αρτηρία(39). Είναι γνωστό ότι στη στένωση του ισθμού της αορτής συνυπάρχουν πολύ συχνά συγγενείς δυσπλασίες των αγγείων του κύκλου του Willis. Αυτό σημαίνει ότι η αιφνίδια αλλαγή των συνθηκών κυκλοφορίας του αίματος στην περιοχή (π.χ. απότομη μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης μετά από διάνοιξη της στένωσης του ισθμού) μπορεί να έχει απρόβλεπτες συνέπειες στην ομοίωση του εγκεφάλου, οδηγώντας ακόμη και σε ισχαιμικό έμφρακτο.

Γενικά Σχόλια

Συνοψίζοντας τα όσα προαναφέρθηκαν, οι μηχανισμοί με τους οποίους μια συγγενής καρδιοπάθεια μπορεί να προκαλέσει ΑΕΕ στα παιδιά ποικίλλουν και εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό τόσο από το είδος της καρδιοπάθειας όσο και από το χρόνο και το είδος της διορθωτικής επέμβασης (Σχ.2). Αξίζει να αναφερθεί ότι η βαρύτητα της αιμοδυναμικής επιβάρυνσης που προκαλεί μια συγγενής καρδιοπάθεια δε σχετίζεται απαραίτητα και με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης ΑΕΕ.

Σχήμα 2: Μηχανισμοί με τους οποίους μια συγγενής καρδιοπάθεια μπορεί να οδηγήσει σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)



Γενικά, οι συγγενείς καρδιοπάθειες θα μπορούσαν να ταξινομηθούν στις εξής 2 κατηγορίες με βάση το χρόνο επιδιόρθωσής τους:

α) Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν συγγενείς καρδιοπάθειες που επιδιορθώνονται νωρίς στη ζωή του παιδιού, επειδή προκαλούν σημαντική αιμοδυναμική επιβάρυνση. Αυτού του είδους οι καρδιοπάθειες επιδρούν αρνητικά στην ωρίμανση του εγκεφάλου κατά την εμβρυϊκή ζωή και τα ΑΕΕ που προκαλούν προκύπτουν συνήθως ως συνέπεια της καρδιοχειρουργικής επέμβασης. Αντίθετα, στις συγκεκριμένες συγγενείς καρδιοπάθειες με προεξάρχοντα τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας τα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν υποστηρίζουν κάποια άμεση αιτιολογική συσχέτιση της παθοφυσιολογίας τους με την πρόκληση ΑΕΕ. Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι οι βαριές καρδιοπάθειες μπορούν να οδηγήσουν σε δευτεροπαθείς μεταβολές στον οργανισμό (χαμηλός κορεσμός σε O_2 , αντιδραστική πολυκυτταραιμία, χρόνια σιδηροπενική αναιμία), οι οποίες με τη σειρά τους να ευνοήσουν την εμφάνιση ΑΕΕ, ενισχύοντας τη δράση άλλων προδιαθεσικών παραγόντων, χωρίς να είναι οι ίδιες η κύρια και αποκλειστική αιτία(5).

β) Στη δεύτερη κατηγορία υπάγονται συγγενείς καρδιοπάθειες που δεν επιδιορθώνονται στα πρώτα χρόνια ζωής του παιδιού είτε επειδή έχουν ασήμαντες αιμοδυναμικές συνέπειες και δε χρήζουν άμεσης επιδιόρθωσης (π.χ. ανοιχτό ωοειδές τρήμα, μικρή μεσοκοιλιακή επικοινωνία) είτε επειδή απλά διαγιγνώσκονται αργότερα (π.χ. στένωση ισθμού αορτής). Οι καρδιοπάθειες αυτής της κατηγορίας δεν επηρεάζουν την ανάπτυξη του εγκεφάλου ενδομητρίως και τα ΑΕΕ που προκαλούν εμφανίζονται συνήθως αιφνιδίως (μερικές φορές ως πρώτη εκδήλωση της καρδιοπάθειας) ή μπορεί να αποτελούν συνέπεια της επιδιορθωτικής επέμβασης. Και στις δύο περιπτώσεις ο επικρατών μηχανισμός είναι αυτός της θρόμβωσης/εμβολής.

Ενδιαφέρουσα είναι και η οπτική από την οποία βλέπει το θέμα ο Kumar K. (2000). Πιο συγκεκριμένα, στο παρελθόν οι νευρολογικές επιπλοκές μιας συγγενούς καρδιοπάθειας ήταν κυρίως αποτέλεσμα της βαριάς παθοφυσιολογίας της. Αντιθέτως, σήμερα, με την αλματώδη πρόοδο στον τομέα της θεραπείας, το ενδιαφέρον έχει μετατοπιστεί στις νευρολογικές επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν ως αποτέλεσμα της επιδιορθωτικής επέμβασης (χειρουργικής ή μη) αλλά και στον τρόπο με τον οποίο θα μπορούσαν αυτές να αποφευχθούν ή να ελαχιστοποιηθούν(40).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Amelie-Lefond C, Sebire G, Fullerton H. Recent developments in childhood arterial ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2008, 7:425-35.
2. Mallick AA, Callaghan FJK. The epidemiology of childhood stroke. *Eur J Pediatr Neurol* 2009.
3. Jordan LC. Stroke in childhood. *The Neurologist* 2006, 12:94-102.
4. Freundlich CL, Cervantes-Arslanian AM, Dorfman DH. Pediatric stroke. *Emerg Clin Med North Am* 2012, 30: 805-28.
5. Dowling MM, Hynan LS, Lo W, Licht DJ, McClure C, Yager JY, et al. International Paediatric Stroke Study: stroke associated with cardiac disorders. *Int J Stroke* 2012.
6. Hoffmann A, Chockalingam P, Balint OH, Dadashev A, Dimopoulos K, Engel R, et al. Cerebrovascular accidents in adult patients with congenital heart disease. *Heart* 2010, 96:1223-6.
7. Dowling MM, Ikemba CM. Intracardiac Shunting and Stroke in Children: A System-

atic Review. *J Child Neurol* 2011, 26: 72-82.

8. Ιωαννίδου Σ. Επίπτωση μικρής μεσοκολπικής επικοινωνίας ή ανοικτού ωοειδούς τρήματος στην παιδική ηλικία. Διαγνωστική προσέγγιση. Απώτερη Πρόγνωση. [Διπλωματική Εργασία]. Θεσσαλονίκη: Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, 2012.
9. Bartz PJ, Cetta F, Cabalka AI, Reeder GS, Squarcia U, Agnetti A, et al. Paradoxical emboli in children and young adults: role of atrial septal defect and patent foramen ovale device closure. *Mayo Clin Proc* 2006, 81:615-8.
10. Perkovic-Benedik M, Zaletel M, Meglic NP, Podnar T. Patent Foramen Ovale and Unexplained Ischemic Cerebrovascular Events in Children. *Cathet Cardiovasc Inter-ven* 2007, 90:999-1007.
11. Menon SC, Grove A, McFadden M, Korgenski KE, Cowley CG. Clinical Practice, Resource Utilization, and Outcomes of Device Closure of Patent Foramen Ovale in Pediatrics. *Ped Neurol* 2014, 50:213-7.
12. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent Foramen Ovale and the Risk of Ischemic Stroke in a Multiethnic Population. *J Am Coll Cardiol* 2007, 49:797-802.
13. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz , et al. Patent Foramen Ovale: Innocent or Guilty? Evidence From a Prospective Population-Based Study. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47:440-5.
14. Vale TA, Newton JD, Orchard E, Bhindi R, Wilson N, Ormerod OJ, et al. Promi-nence of the Eustachian valve in paradoxical embolism. *Eur J Echocardiogr* 2011, 12: 33-6.
15. Razaq M, Parihar RK, Saini G. Atrial septal aneurysm and stroke. *Ann Pediatr Car-diol* 2012, 5:98-9.
16. Massin MM, Dessy H, Malekzadeh-Milani SG, Van Aerschot I, Verbeet T, et al. Prevalence of preoperative arrhythmias in children with delayed treatment of severe congenital heart disease. *Acta Cardiol* 2010, 65: 37-42.
17. Fortun J, Centella T, Martin-Davila P, Lamas MJ, Pérez-Caballero C, Fernández-Pineda L, et al. Infective endocarditis in congenital heart disease: a frequent commu-nity-acquired complication. *Infection* 2013, 41: 167-74.
18. Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart* 2005, 91: 795-800.
19. Venkatesan C, Wainwright MS. Pediatric endocarditis and stroke: a single-center retrospective review of seven cases. *Pediatr Neurol* 2008, 38: 243-7.
20. Rice GP, Ebers GC, Bondar RL, Boughner DR. Mitral valve prolapse: a cause of stroke in children? *Dev Med Child Neurol* 1981, 23:352-6.
21. Jackson AC, Boughner DR, Barnett HJ. Mitral valve prolapse and cerebral ischemic events in young patients. *Neurology* 1984, 34: 784-7.
22. Carvalho AC, Lima JF, Soares AC, Lopes SL, Silva CM, Bocanegra J. A cerebrovas-cular stroke in a child with an anomalous origin of the left coronary artery. *Arq Bras Cardiol* 1994, 63:117-9.
23. Benyounes N, Obadia M, Gout O. Non compaction cardiomyopathy: a rare cause of cerebral infarction in a young adult. *Rev Neurol* 2011, 167: 356-7.

24. Vijayvergiya R, Jha A, Panda SN, Grover A. Biventricular non-compaction-The rare cause of stroke in a young boy. *Int J Cardiol* 2008, 129:84-5.
25. Sabaté Rotés A, Huertas-Quiñones VM, Betrián P, Carretero J, Jiménez L, Girona J. Non-compacted cardiomyopathy: clinical characteristics, evolution and prognostic data in childhood. Results of a multicentre study. *An Pediatr* 2012, 37:360-5.
26. Weisz SH, Limongelli G, Pacileo G. Left ventricular non compaction in children. *Congenit Heart Dis* 2010, 5: 384-97.
27. Young RS, Liberthson RR, Zalneraitis EL. Cerebral hemorrhage in neonates with coarctation of the aorta. *Stroke* 1982, 13: 491-4.
28. Opió J, Kiguli-Malwadde E, Byanyima RK. Coarctation of aorta presenting as acute haemorrhagic stroke in a 14-year old. A case report. *Afr Health Sci* 2008, 8: 256-8.
29. Solinas M, Mengozzi G, De Luca L, Rossi AM, Masullo M, Giustarini C. Aortic coarctation is correlated with bicuspid aortic valve and intracranial aneurysm: a case report and review of the literature. *G Ital Cardiol* 2006, 7: 151-4.
30. Herman MI, Alpert B. Coarctation of the aorta and cerebellar infarction. A case report. *Ped Emerg Care* 2004, 20: 121-5.
31. Glass HC, Bowman C, Chau V, Moosa A, Hersh AL, Campbell A, et al. Infection and White Matter Injury in Infants with Congenital Heart Disease *Cardiol Young* 2011, 21: 562-71.
32. Miller G, Tesman JR, Ramer JC, Baylen BG, Myers JL. Outcome after open-heart surgery in infants and children. *J. Child Neurol.* 1996, 11: 49–53.
33. Hovels-Gurich HH, Seghaye MC, Schnitker R, Wiesner M, Huber W, Minkenberg R, et al. Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002, 124: 448–458.
34. McQuillen PS, Miller SP. Congenital heart disease and brain development. *Ann. N.Y. Acad Sci* 2010, 68-86.
35. Shillingford AJ, Ittenbach RF, Marino BS, Rychik J, Clancy RR, Spray TL, et al. Aortic morphometry and microcephaly in hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol. Young* 2007, 17: 189–195.
36. Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K, Trepels T, Zadan E, Horvath K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patient foramen ovale closure devices in 1.000 consecutive patients. *J Am Coll* 2004, 43: 302-9.
37. Anzai H, Child J, Natterson B, Krivokapich J, Fishbein MC, Chan VK, et al. Incidence of thrombus formation on the CardioSEAL and the Amplatzer interatrial closure devices. *Am J Cardiol* 2004, 93:426-31.
38. Woehrle J, Bertrand B, Sondergaard L, Turner M, Scholtz W, Ibrahim R, et al. PFO closure and Cryptogenic Stroke (PRECISE) registry: a multi-center, international registry. *Clin Res Cardiol* 2012, 101: 787-93.
39. Brawn WJ, Menahem S, Mee RB. Cerebellar infarction secondary to subclavian aortoplasty repair for coarctation of the aorta. *Int J Cardiol* 1987, 17: 336-8.
40. Kumar K. Neurological complications of congenital heart disease. *Indian J Pediatr* 2000, 67:287-91.