

Hypertrofie myokardu u novorozence z nepoznané gravidity

MUDr. Miroslava Burešová¹, doc. MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Magdalena Rohanová³

¹Oddělení dětské a perinatální kardiologie, Klinika dětského lékařství FN a LF OU Ostrava

²Centrum biomedicínského výzkumu, FN Hradec Králové

³Novorozenecká JIP, Pediatrická klinika, LF MU a FN Brno

Termín hypertrofie myokardu zahrnuje široké spektrum patologií. Většinou jde o významná onemocnění, která ovlivňují hemodynamiku a klinický stav dítěte. Existují ale i idiopatické nebo přechodné hypertrofie, které mají dobrou prognózu. Uvedená kazuistika demonstruje přechodnou hypertrofii myokardu u novorozence, pravděpodobně způsobenou předčasným uzávěrem tepenné dučeje vlivem užívání nesteroidních antiflogistik matkou ve třetím trimestru nepoznané gravidity. Autoři na této kazuistice představují širokou diferenciální diagnostiku hypertrofie myokardu v novorozeneckém a kojeneckém věku.

Klíčová slova: kryptická gravidita, hypertrofie, kardiomyopatie, tepenná dučeje.

Myocardial hypertrophy in a newborn from an unknown pregnancy

The term myocardial hypertrophy encompasses a wide range of pathologies. Most diseases in this group are serious, affecting the child's hemodynamics and clinical condition. However, there are also idiopathic or transient hypertrophies with good prognosis. This case report presents a transient myocardial hypertrophy in a newborn, probably caused by the premature arterial duct closure arising due to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs by the mother in the third trimester of cryptic pregnancy. The authors present an approach to the differential diagnosis of the myocardial hypertrophy in neonates and infants.

Key words: cryptic pregnancy, hypertrophy, cardiomyopathy, ductus arteriosus.

Úvod

Hypertrofie myokardu je v novorozeneckém a časné kojeneckém věku významným nálezem, zahrnujícím řadu možných etiologií a nozologických jednotek. Vedoucím vyšetřením je většinou echokardiografie. Patofyziologicky a terminologicky někdy dochází ke směšování nebo zaměňování hypertrofie myokardu (zvětšení nebo zmnožení kardiomyocytů) a hypertrofické kardiomyopatie (histologické a funkční narušení struktury myokardu při absenci patologického tlakového zatížení) (1, 2). Pro fetální a novorozenecký věk je rovněž důležitá rozdílná odpověď na patologické situace. Zatímco v dospělosti rea-

guje myokard na tlakové přetížení hypertrofií a fibrotizací, ve fetálním a časné novorozeneckém období má srdeční sval schopnost proliferace kardiomyocytů a hovoříme o tzv. hyperplastickém růstu (3).

Vlastní skupina hypertrofických kardiomyopatií je dnes rozsáhle studována. Jedná se o skupinu genetických onemocnění, která se dále dělí dle patofyziologie na několik podskupin – sarkomerické, metabolické, mitochondriální, neuromuskulární a syndromologické (4). Důležitou skupinou jsou plody a děti diabetických matek a pacienti s vroze- ným hyperinzulinismem (5). Hypertrofie myokardu je typická pro některé vrozené srdeční

vady nebo jiné obstrukční patologie oběhu, kdy jsou hyperplastické nebo hypertrofické změny způsobeny tlakovým přetížením a maladaptivními procesy (3). Hypertrofii může také imitovat otok myokardu v akutní fázi myokarditidy.

Hypertrofie myokardu je, vyjma postnatálního období, detekovatelná i perinatálně. Metodou je fetální echokardiografie provedená jako screeningové nebo konziliární vyšetření. Vyšetření nemůže být provedeno v případě nepřiznané či nepoznané gravidity. Kryptické (nejasné) těhotenství není příliš velkou raritou a je zaznamenáváno mnohem častěji, než je v obecném povědomí, až 1 ze

500 žen popírá své těhotenství nebo o něm neví po 20. týdnu gravidity (6). V důsledku nerozpoznané gravidity pak žena neprojde prenatalní péčí a morfologický stav plodu není prenatalně znám. Neonatologickému týmu pak tyto informace chybí a alterace stavu nebo jeho zhoršení u novorozence může být překvapivé nebo neočekávané.

Autoři představují kazuistiku významné hypertrofie myokardu u novorozence z nepoznané a nesledované gravidity. Hypertrofie byla přechodná a pro klinické a echokardiografické souvislosti byl stav novorozence uzavřen jako pravděpodobná předčasná fetální obstrukce arteriálního ductu. Uvedený případ autoři využívají jako možnost uvést diferenciální diagnostiku hypertrofie myokardu v časném dětském věku.

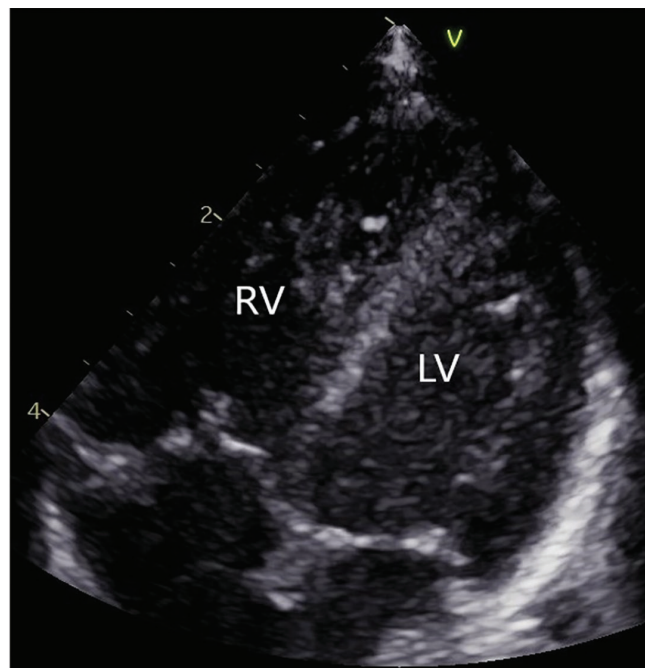
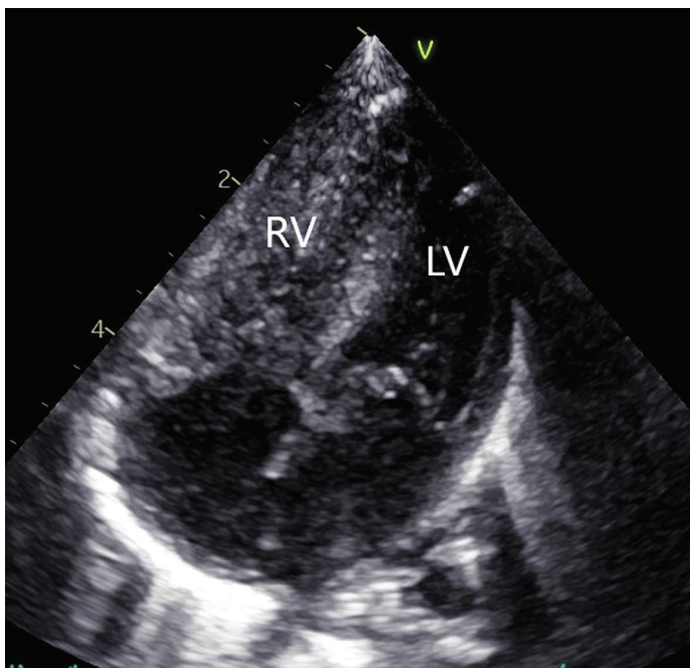
Kazuistika

Na chirurgické ambulanci spádové nemocnice byla pro bolesti břicha ošetřena 35letá žena. Po klinickém vyšetření byl proveden prostý snímek břicha a vzápětí došlo ke spontánnímu vaginálnímu porodu. Porozena byla zralá, mírně hypotrofičká holčička, s porodní hmotností 2460 g a porodní délkou 46 cm. Přes nález silně zkalené plodové vody perinatální adaptace proběhla bez komplikací s Apgar skóre 9-10-10. Za jeden a půl hodiny po porodu se objevilo klinické prošetnutí, objektivně měřená de-

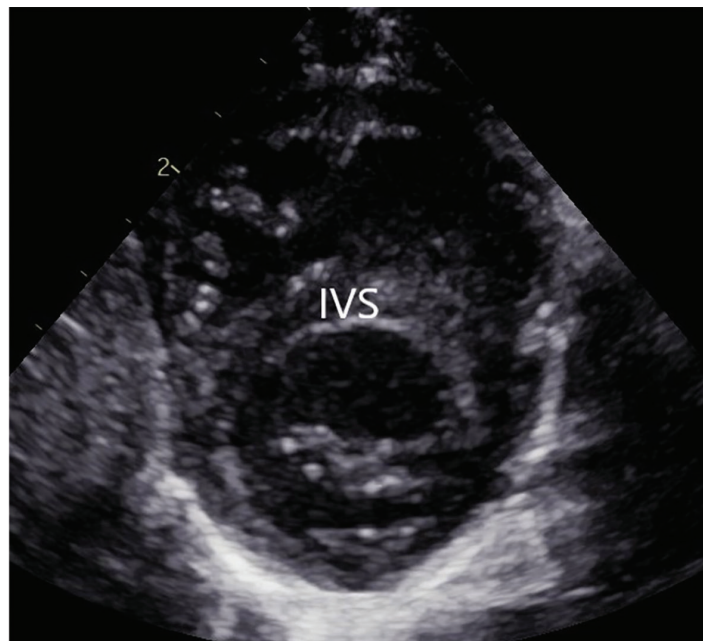
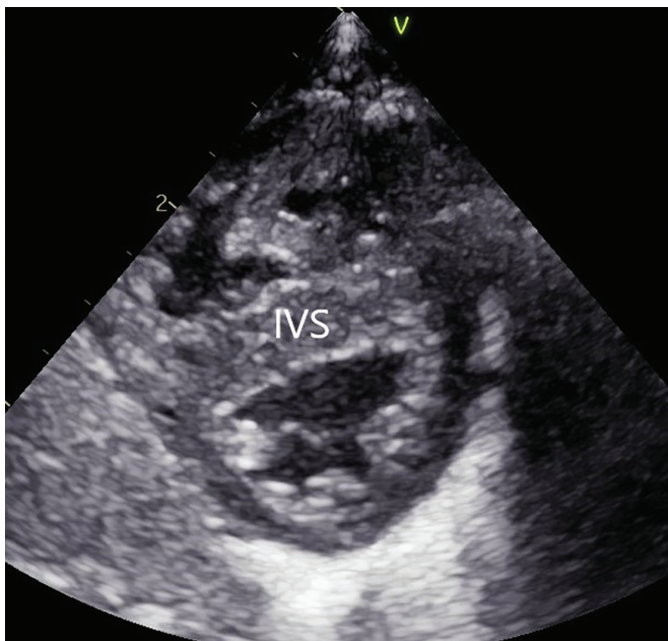
saturatione, dyspnoe s gruntingem. Indikována byla péče v inkubátoru s oxygenoterapií, na které se stav upravil. Laboratorní nálezy včetně zánětlivých parametrů byly v normě. Echokardiografie popsala hypertrofii myokardu levé komory, vyšetření nedokázalo jasně vyloučit koarktaci aorty a novorozenec byl přeložen na vyšší pracoviště. Zde byla koarktace aorty vyloučena, nález byl upřesněn na hypertrofii myokardu obou komor. Dominoval nález patologického ztlustění pravé komory a komorového septa (Obr. 1a, 2a). Dutina pravé komory byla významně vyplněna hypertrofickými trámcí, komorové septum měřilo 6,4 mm, Z-skóre 7,86 (7). Echokardiografické vyšetření dále svědčilo pravděpodobně pro středně významnou plicní hypertenzi (trikuspidální regurgitace s gradientem 45 torr, aplanace komorového septa, na foramen ovale měřeny bidirekční toky), odhadovaný tlak v pravé komoře se ale nejevil jako jasně suprasystémový. Toky v arteriálním ductu, při vyšetření za osm hodin po porodu, nebyly detekovány. Pro suspektní zánětlivou infiltraci na rtg byla terapie doplněna antibiotiky. Zánětlivé parametry byly trvale nízké, opakovaně byla potvrzena normální glykemie. Sérologie TORCH, toxikologické vyšetření moči a screening na metabolické vady neprokázaly u novorozence žádnou patologii. Během další hospitalizace byl klinický nález na novorozenci trvale uspo-

kojivý s možností postupného vysazení oxygenoterapie a ukončení antibiotické terapie. Dítě bylo opakovaně kardiologicky vyšetřováno, při kontrolních echokardiografiích byla patrná postupná regrese hypertrofie myokardu (Obr. 1b, 2b). Vzhledem k normalizaci kardiologického nálezu, nepotvrzení srdeční vady a dalšímu dobrému klinickému průběhu byla etiologie původního stavu nejasná a pozornost byla znovu zaměřena s ohledem na nepoznané těhotenství, na prenatalní anamnézu. Anamnéza matky a těhotenství byla znovu podrobně odebrána a upřesněna, již s cíleným dotazem na možné užívání nesteroidních antiflogistik v době nepoznané gravidity. Matka potvrdila opakovanou medikaci Nimesulidem pro bolesti v zádech při dlouhém stání na nohou v zaměstnání barmanky. Užitá léčba časově spadala do třetího trimestru gravidity. Tato anamnéza v kontextu s klinickými projevy, normálními laboratorními výsledky a kardiologickými nálezy vedla k závěru možného předčasného prenatalního uzavření arteriálního ductu na podkladě užívaného nesteroidního protizánětlivého léku v nepoznané graviditě. Dle dalších kardiologických vyšetření došlo během 3–4 týdnů k úplné normalizaci tloušťky stěn obou komor, k poklesu plicní cévní rezistence a vymizení trikuspidální regurgitace. Dítě bylo propuštěno v celkově dobrém stavu, hospitalizace trvala 15 dní.

Obr. 1. Echokardiografie, srdeční apikální čtyřdutinová projekce, významná hypertrofie pravé komory (a), ústup hypertrofie při kontrole za 3 týdny (b) (RV – pravá komora, LV – levá komora)



Obr. 2. Echokardiografie, krátká osa srdeční na úrovni komor, významná hypertrofie komorového septa (a), ústup hypertrofie při kontrole za 3 týdny (b) (IVS – komorové septum)



Diskuze

Hypertrofie srdečních komor je významným nálezem, který ovlivňuje hemodynamiku a klinický stav pacienta. Hypertrofie myokardu je v časném věku obecným pojmem, většinou echokardiografickým, který zahrnuje širší spektrum klinických jednotek. Příčinou mohou být i nekardiální patologie, většinou typu cévní obstrukce v některé části oběhu s následným tlakovým přetížením srdce. Stejně tak příčinou může být i velká objemová zátěž.

Při nálezů hypertrofie myokardu zvažujeme na prvním místě možnost vrozené srdeční vady. Echokardiografie je dnes běžně dostupná a je schopna přesně popsat srdeční anatomii. Většinou se hypertrofie váže na přetíženou komoru při obstrukční vadě. U levé komory se jedná o vady typu aortální stenózy a nekritické koarktace aorty zjištěné v kojeneckém věku (kritická koarktace aorty manifestující se těsně po narození má myokard volné stěny levé komory naopak abnormálně tenký). Hypertrofický a dysfunkční myokard identifikujeme i u syndromu hypoplazie levého srdce. U pravé komory se hypertrofie vyskytuje typicky u Fallotovy tetralogie, dále u významné pulmonální stenózy, trikuspidální nebo pulmonální atrézie (8, 9). U našeho novorozence, přes původní podezření na koarktaci aorty, nakonec zjevná vada nebyla potvrzena.

Neonatolog nebo pediatr v těchto případech na druhém místě zvažuje metabolické

komplikace. Nejčastěji uvažovanou jednotkou jsou plody matek s diabetes mellitus, zejména u hypertrofických plodů vykazujících celkové známky diabetické fetopatie. Tato hypertrofie myokardu je nejčastěji septální, v těžkých případech může být rozšířena na volné stěny obou komor. U těchto plodů a dětí je tato patologie většinou přechodná a do šesti měsíců mizí (10, 11). V uvedeném případě byl ale diabetes matky spolehlivě vyloučen jejím postnatálním vyšetřením. Rovněž novorozenec měl trvalé normoglykemie a nejevil známky hyperinzulinismu.

Další důležitou skupinou v diferenciální diagnostice jsou hypertrofické kardiomyopatie. Toto onemocnění je definováno přítomností hypertrofovaného myokardu při absenci hemodynamické příčiny. Jedná se o genetická onemocnění, která se dále dělí dle patofyziologie na několik podskupin – metabolické, mitochondriální, syndromologické, neuromuskulární a sarkomerické. Pro klinickou významnost a možný rychlý rozvoj dalších symptomů v první řadě vylučujeme metabolické a mitochondriální choroby (poruchy β -oxidace mastných kyselin, glykogenózy, lysozomální stádné choroby) (12, 13). Tito pacienti mají obvykle postižení dalších orgánových systémů a četné klinické symptomy, které se mohou manifestovat v dalším klinickém průběhu. Často je hypertrofie myokardu prvním a jediným vodítkem k diagnóze vrozené metabolické vady. Se srdeční hypertro-

fií mohou být spojeny genetické syndromy typu syndromu Noonanové nebo ostatních RASopatií (Costello syndrom, LEOPARD syndrom) (14, 15). Většinou pouze levostranná hypertrofie srdce je popisována u geneticky vázaných neuromuskulárních chorob, například u Fridreichovy ataxie (16). Sarkomerické hypertrofické kardiomyopatie jsou monogenní onemocnění, dědičnost je převážně autozomálně dominantní. Podstatou jsou mutace v genech kódující sarkomerické proteiny (mutace genu MYH7, MYB3, TNNT2 a řada dalších) (17). Pro klinickou praxi je ale důležité, že sarkomerické choroby jsou nejčastější příčinou hypertrofické kardiomyopatie a z této skupiny se téměř jedna pětina projeví v prvním roce života. V současné době jejich diagnostika probíhá metodou NGS (Next generation sequencing) panelu genů pro onemocnění srdce. Při klinickém podezření lze indikovat současně analýzu genů pro nervosvalová onemocnění. U uvedeného pacienta jsme vyšetření na metabolické vady provedli a tyto choroby byly vyloučeny. Klinicky novorozenec nevykazoval odchylky somatotypu a vzhledem k regresi hypertrofie jsme již genetické vyšetření syndromů a genetických vázaných kardiomyopatií neindikovali.

Z extrakardiálních příčin je nejčastější příčinou hypertrofie levé komory v novorozeneckém a kojeneckém věku hypertenze (18). Většinou je renální nebo renovaskulární etiologie, tato onemocnění je možno vyloučit

ultrazvukovým a dopplerovským vyšetření ledvin a renálního řečiště.

Prezentovaný novorozenec byl zajímavý, a určitým způsobem atypický, pro dominanci hypertrofie pravé komory nejvíce vyjádřenou v mezikomorové přepážce. Vyjma výše uvedených „pravostranných“ srdečních vad je postižení pravé komory typické pro stavy spojené s plicní hypertenzí (předčasně narození, respiratory distress syndrom, aspirace mekonia, jiné postižení plic intrapulmonální i extrapulmonální). U těchto případů se ale častěji vyskytuje porucha systolické a diastolické funkce pravé komory a její dilatace (19). Tyto stavy mají většinou typickou symptomatologii, patologické nálezy na RTG plic a v laboratoři a většinou jsme je schopni dobře pojmenovat a léčebně zabezpečit.

V literatuře existují popsání vzácné příčiny pravostranné hypertrofie srdce u novorozence u poruchy štítné žlázy (hyperfunkce) matky (20). Jsou rovněž popsány idiopatické případy izolované pravostranné srdeční hypertrofie, kdy se příčinu hypertrofie nepodařilo odhalit. Tyto stavy mají většinou dobrou prognózu na rozdíl od typických kardiomyopatií, které při záchytu v časném věku mají prognózu daleko horší (21).

Uvedený stav imponoval jako možný předčasný uzávěr arteriálního ductu, tento fakt podporoval echokardiografický nálezy krátce po porodu, kdy průtoky dučeji již nebyly zastíženy. Při fetálně hemodynamicky významném zúžení nebo nepřítomnosti arteriálního ductu je celý výdej pravé komory nucen projít přes plicní řečiště, které má prenatalně velmi vysokou cévní rezistenci. Pravá komora je vystavena zvýšenému tlaku, dochází k vývoji její hypertrofie a dilatace, trikuspidální a pulmonální regurgitaci. Při nepříznivém průběhu vzniká pravostranné selhání s hepatomegalií, výpotky až povšechným hydropsem, možné je nitroděložní úmrtí plodu (22). Po porodu hrozí těmto dětem přetrvávající plicní hypertenze a dysfunkce pravé komory, těžká hypoxie a nízký srdeční výdej. U uvedeného dítěte fetální echokardiografie nebyla provedena a hodnotili jsme až postnatální echokardiografický nálezy. Tento se podobal publikovaným případům, kde jasně dominovala hypertrofie pravé komory a střední nebo významná trikuspidální regurgitace (23, 24). Náhlý pokles tlaku v pravé komoře po porodu může způsobit kolaps její původní

fetální dilatace a spolu s hypertrofií vytvořit obraz bikavitární a obturované hypertrofické pravé komory. Perinatální mortalita je udávána okolo 10% (24). U pacientů, kteří přežívají, je v postnatálním období patrná regrese hypertrofie myokardu a plicní hypertenze, ústup trikuspidální regurgitace. Střednědobé výsledky jsou pak dobré (25, 26), stejně tak tomu bylo u našeho novorozence.

U předčasněho ductálního zúžení nebo uzávěru je dokázána asociace s expozicí matky inhibitorům enzymu cyklooxygenázy, která se účastní syntézy prostaglandinů (například nesteroidní protizánětlivé léky typu kyseliny acetylsalicylové, indomethacin, ibuprofen, kortikosteroidy, potraviny bohaté na polyfenoly, jako je např. zelený čaj, hořká čokoláda, hroznová šťáva) (27, 28, 29). Při užívání těchto látek se pravděpodobnost zúžení arteriálního ductu zvyšuje s postupujícím gestačním věkem. Prudký nárůst rizika nastává od 32. týdne těhotenství. Při záchytu v těhotenství jsou změny reverzibilní a po vysazení léků se tepenná dučeť opět rozšíří. Popsány jsou i idiopatické případy předčasněho uzávěru (30, 31). Stav námi popsaného novorozence pravděpodobně způsobilo uží-

vání Nimesulidu ve třetím trimestru. Tento inhibitor syntézy prostaglandinů, určený k léčbě bolesti, je v graviditě kontraindikován. Pravděpodobně má v prvním trimestru negativní vliv na embryonální vývoj a vyšší fetální ztráty. Ve třetím trimestru těhotenství má již typické negativní účinky na plod a může způsobit předčasný uzávěr ductu a vývoj plicní hypertenze.

Kryptické těhotenství není raritou a v praxi se s ním můžeme setkat. Jediným příznakem kryptického těhotenství je pak neočekávaný porod. Ženy s kryptickým těhotenstvím vynechávají menstruaci nebo nevolnost záměrně negují nebo vysvětlují jinak. Přírůstek hmotnosti spolu s nevyváženou hormonální hladinou může být vyhodnocen jako příznak dietní chyby nebo perimenopauzy. V důsledku nerozpoznané gravidity pak žena neprojde prenatalní péčí. Pokud nedojde k potratu, dítě narozené z kryptického těhotenství většinou bývají nedonošené a hypotrofické (6). Nedostatečná, respektive neprovedená prenatalní péče pak znamená nejen možný postnatální výskyt nepoznaných vad, ale i nezhodnocení rizik v závěru gravidity, jako jsou růstová retardace nebo patologická cirkulace plodu.

Tab. 1. Příčiny hypertrofického myokardu v novorozeneckém a kojeneckém věku

Vrozené srdeční vady	koarktace aorty (nekritická), syndrom hypoplazie levého srdce Fallotova tetralogie, významná aortální/pulmonální stenóza trikuspidální/pulmonální atřezie
Metabolická onemocnění	poruchy β -oxidace mastných kyselin ■ deficit acyl-CoA-dehydrogenázy s dlouhým řetězcem ■ deficit 3-hydroxyacyl-CoA s dlouhým řetězcem ■ glutarová acidurie glykogenózy (IIa-Pompe, IIb-Danon, III-Cori/Forbes) lyzozomální stádatavé choroby ■ mukopolysacharidózy (I-Hurler, II-Hunter, III-Sanfillipo, VII-Sly), mukolipidózy Anderson-Fabry choroba
Mitochondriální onemocnění	deficit pyruvát dehydrogenázy MELAS (encefalopatie s laktátovou acidózou) MERRF (myoklonická epilepsie)
Malformační syndromy	RASopatie (Noonan syndrom, Costello syndrom) Beckwith-Wiedemann syndrom
Neuromuskulární onemocnění	Friedrichova ataxie
Endokrinní onemocnění a metabolické komplikace	primární hyperinzulinismus plody a děti matek s diabetes mellitus hyperfunkce štítné žlázy matky
Sarkomerické (primární hypertrofické kardiomyopatie)	geny pro: těžký řetězec β -myosinu (<i>MYH7</i>), vazebný protein C pro myosin (<i>MYBPC3</i>), troponin T (<i>TNNT2</i>), troponin I (<i>TNNI3</i>), regulační podjednotka lehkého řetězce myosinu (<i>MYL2</i>), esenciální podjednotka lehkého řetězce myosinu (<i>MYL3</i>), α -tropomyosin (<i>TPM1</i>)
Systémová hypertenze	převaha renální nebo renovaskulární etiologie
Plicní patologie	plicní hypertenze, nezralost novorozence, respiratory distress syndrom jiné intrapulmonální i extrapulmonální postižení plic
Jiné	předčasný fetální uzávěr arteriálního ductu

U našeho případu bohužel chybí fetální vyšetření ve druhém a třetím trimestru, které by při zvažované diagnóze popsalo změny na pravostranných oddílech a bylo by se možné na patologii novorozence připravit. Diagnostický závěr u našeho novorozence jsme nakonec učinili „per exclusionem“. Tuto kazuistiku demonstrujeme jako možný diferenciálně diagnostický postup u hypertrofie myokardu v časném věku (Tabulka 1). Vedoucím vyšetřením je echokardiografie. V rozvaze je nutno posoudit rodinou historii (geneticky vázaná onemocnění), dysmorfii a odchylky somatotypu (genetické syndromy), neuromuskulární symptomatologii (ataxie, myotonie, hypoto-

nie), provést metabolický screening a zvažovat příznaky metabolických vad (encefalopatie, metabolická acidóza, hypoglykemie). V nejasných případech je vhodné doplnit genetické vyšetření. Diferenciálně diagnosticky je nutno odlišit plicní onemocnění vedoucí k plicní hypertenzi. Mohou se vyskytovat i idiopatické a nevysvětlitelné případy.

Závěr

Diferenciální diagnostika hypertrofie myokardu v novorozeneckém a kojeneckém věku zahrnuje heterogenní skupinu klinických jednotek – hypertrofické kardiomyopatie (primární sarkomerické, při mitochondriálních, metabo-

lických a neuromuskulárních onemocněních, u malformačních syndromů), hypertrofie spojené s vrozenými srdečními vadami nebo plicní patologií. Důležitá je dynamika nálezů a přidružené symptomy dítěte. Stanovení diagnózy může být náročné, mohou existovat idiopatické případy, u kterých příčina není zjištěna.

Kryptické těhotenství je možné a není raritou, novorozenec z takovéto gravidity má zvýšená rizika pro neprovedení fetálního sledování. Při poruchách perinatální adaptace nebo dalšího klinického průběhu je nutné zpětně důsledně odebrání anamnézy a identifikace eventuálních prenatalních rizikových faktorů, které mohou ovlivnit klinický stav dítěte.

LITERATURA

1. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2003;24:1965-1991.
2. Stegeman P, Paauf ND, de Graaf R, et al. The etiology of cardiac hypertrophy in infants. *Sci Rep.* 2021;11(1):1-9.
3. Zábrodská E. Vliv tlakového přetížení na vyvíjející se myokard. Available from: <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/106789>.
4. Moak JP, Kaski JP. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Heart.* 2012;98(14):1044-1054.
5. Codazzi AC, Ippolito R, Novara C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in infant newborns of diabetic mother: a heterogeneous condition, the importance of anamnesis, physical examination and follow-up. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):1-6.
6. Jenkins A, Millar S, Robins J. Denial of pregnancy—a literature review and discussion of ethical and legal issues. *J R Soc Med.* 2011;104:286–291.
7. Kalkulátor echokardiografických parametrů u dětí. Available from: <https://www.kardio-cz.cz/informace-pro-lekare-1091>.
8. Chaloupecký V, et al. Dětská kardiologie. Praha: Galén; 2006.
9. Marek J. Pediatrická a prenatalní kardiologie. Praha: Triton; 2003.
10. Sharma D, Pandita A, Shastri S, Sharma P. Asymmetrical septal hypertrophy and hypertrophic cardiomyopathy in infant of diabetic mother: a reversible cardiomyopathy. *Med J DY Patil Univ.* 2016;9(2):257.
11. Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, et al. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J.* 2007;28(11):1319-1325.
12. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation.* 2007;115:773e81.
13. Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics.* 2004;114:925e31.
14. Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD. Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. *Mol Syndromol.* 2010;1:2e26.
15. Aoki Y, Niihori T, Inoue S, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. *J Hum genet.* 2016;61:33-39.
16. Cesar S. Neuromuscular diseases with hypertrophic cardiomyopathy. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2018;12(3):27.
17. Richard P, Charron P, Carrier L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation.* 2003;107:2227e32.
18. Giri P, Roth P. Neonatal hypertension. *Pediatr Rev.* 2020;41(6):307-311.
19. Patel N, Mills JF, Cheung MM. Use of the myocardial performance index to assess right ventricular function in infants with pulmonary hypertension. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(2):133-137.
20. Kwon EN, Kambalapalli M, Francis G, Donofrio MT. Fetal right-ventricular hypertrophy with pericardial effusion and maternal untreated hyperthyroidism. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(8):2030-2033.
21. Tomar M, Radhakrishnan S, Shrivastava S. Transient severe isolated right ventricular hypertrophy in neonates. *Cardiol Young.* 2003;13(4):384-386.
22. Luchese S, Manica J, Zielinsky P. Intrauterine ductus arteriosus constriction. Analysis of a historic cohort of 20 cases. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81:405-410.
23. Gewillig M, Brown SC, De Catta L, et al. Premature foetal closure of the arterial duct: clinical presentations and outcome. *Eur Heart Journal.* 2009;30(12):1530-1536.
24. Ishida H, Kawazu Y, Kayatani F, Inamura N. Prognostic factors of premature closure of the ductus arteriosus in utero: a systematic literature review. *Cardiol Young.* 2017;27:634-638.
25. Mendl V, Biolek J, Jehlička P. Případ těžkého fetálního hydrropsu na podkladě idiopatického interauterinního uzávěru tepenné dučejce. *Čes-slov Pediat.* 1999;5:208-210.
26. Alvarez SG, McBrien A. Ductus arteriosus and fetal echocardiography: implications for practice. *Semin Fetal Neonat M.* 2018;23(4):285-291.
27. Zielinsky P, Piccolo AL, Manica JLL, Nicoloso LHS. New insights on fetal ductal constriction: role of maternal ingestion of polyphenol-rich foods. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(2):291-298.
28. Koren G, Florescu A, Costei A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2006;40(5):824-829.
29. Auer M, Brezinka C, Eller P, et al. Prenatal diagnosis of intrauterine premature closure of the ductus arteriosus following maternal diclofenac application. *Ultrasound Obstet Gyn.* 2004;23(5):513-516.
30. Ishima Y, Ishikawa H, Matsumura Y, et al. Idiopathic severe constriction of the fetal ductus arteriosus: a possible underestimated pathophysiology. *Eur J Pediatr.* 2000; 170(2):237-240.
31. Soslow JH, Friedberg MK, Silverman NH. Idiopathic premature closure of the ductus arteriosus: an indication for early delivery. *Echocardiography.* 2008;25(6):650-652.