

# Νόσος Chagas

## Εφαρμογή Ελέγχου προς Όφελος της Μητέρας και του Νεογνού

Morven S. Edwards, MD, Susan P. Montgomery, DVM, MPH

### ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

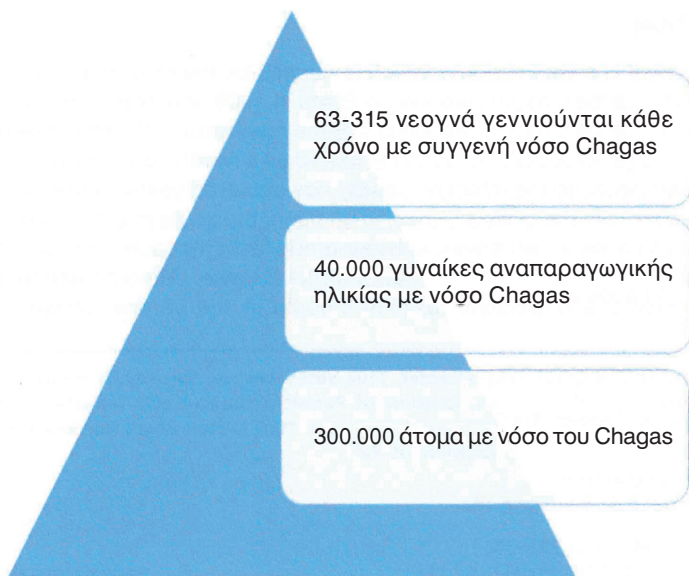
- Καρδιομυοπάθεια • Νόσος Chagas • Συγγενής λοίμωξη • Ορολογικός έλεγχος
- *Trypanosoma cruzi*

### ΚΥΡΙΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Η νόσος Chagas υποτιμάται ως πρόβλημα υγείας στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, με αποτέλεσμα τη δυνητικά θανατηφόρα καρδιακή νόσο λόγω της λοίμωξης από το *Trypanosoma cruzi* στις γυναίκες που διατρέχουν κίνδυνο αλλά και στα παιδιά τους.
- Ο ορολογικός έλεγχος κατά την εγκυμοσύνη για το *T cruzi* παρέχει τον βέλτιστο μηχανισμό για την αναγνώριση της νόσου Chagas σε οικογένειες που διατρέχουν κίνδυνο, διότι τα αποτελέσματα θα είναι διαθέσιμα κατά τον τοκετό, όταν τόσο η μητέρα όσο και το νεογνό έρχονται σε επαφή με το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης.
- Η θεραπεία της νόσου Chagas εντός του πρώτου έτους της ζωής είναι καλά ανεκτή, έχει ποσοστό ίασης που υπερβαίνει το 90% και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην πρόληψη των μακροχρόνιων καρδιακών επιπλοκών που σχετίζονται με τον *T cruzi*.
- Ο στοχευμένος έλεγχος, συμπεριλαμβανομένου του κόστους της θεραπείας με βενζιμιδαζόλη, θα ήταν οικονομικά αποδοτικός και θα οδηγούσε σε εξοικονόμηση 1314 δολαρίων ανά γέννηση και 670 εκατομμυρίων δολαρίων καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής ανά έτος γέννησης.

## Εισαγωγή

Η νόσος του Chagas είναι μια λοίμωξη που μεταδίδεται με διαβιβαστές και προκαλείται από το πρωτοζωικό παράσιτο *Trypanosoma cruzi*. Ο Carlos Chagas, που εργαζόταν στη Βραζιλία το 1909, αναγνώρισε το παράσιτο και τον φορέα του, το έντομο της υποοικογένειας των Τριατομινών. Προσδιόρισε, επίσης, τις εκδηλώσεις της νόσου που φέρει το όνομά του.<sup>1</sup> Η νόσος Chagas υποτιμάται ως πρόβλημα υγείας στις Ηνωμένες Πολιτείες, πιθανότατα επειδή οι προσβεβλημένοι μετοίκησαν στις ΗΠΑ αρκετά χρόνια μετά την εμφάνιση της λοίμωξης. Επιπλέον η οξεία λοίμωξη είναι συχνά ασυμπτωματι-



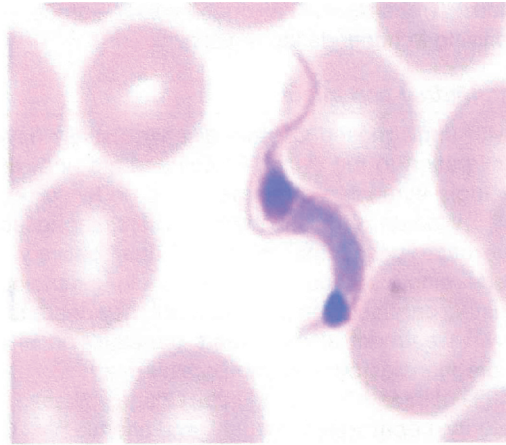
**Εικόνα 1:** Τα στοιχεία της νόσου Chagas στις Ηνωμένες Πολιτείες.<sup>5,6</sup>

κή. Μπορεί να προκαλέσει μια ήπια ασθένεια με χαμηλό πυρετό που επειδή συχνά διαφεύγει της ιατρικής προσοχής, δεν προκαλεί ιδιαίτερη ανησυχία η νόσος Chagas. Χωρίς θεραπεία, η λοίμωξη γίνεται χρόνια και επιμένει για ολόκληρη τη ζωή<sup>2</sup>. Τα άτομα στη χρόνια φάση μπορεί να παραμείνουν ασυμπτωματικά και μπορεί να μη γνωρίζουν ότι έχουν προσβληθεί από τη νόσο. Ωστόσο, το 20% έως 30% θα αναπτύξει καρδιακές ή/και γαστρεντερικές εκδηλώσεις μετά από χρόνια ή δεκαετίες ασυμπτωμатικότητας.<sup>2,3</sup> Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε εξασθένηση και θάνατο, ενώ οι εκβάσεις της από τη νόσο Chagas έχουν χειρότερη πρόγνωση απ' ό,τι η καρδιακή ανεπάρκεια από άλλες αιτίες.<sup>4</sup>

### **Επιδημιολογία και Μετάδοση**

Η νόσος Chagas ενδημεί στο Μεξικό, την Κεντρική Αμερική και τη Νότια Αμερική. Περίπου 300.000 άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες πάσχουν από τη νόσο Chagas (**Εικόνα 1**). Οι περισσότεροι κάτοικοι των ΗΠΑ με τη νόσο Chagas μολύνθηκαν στο Μεξικό, το Ελ Σαλβαδόρ, τη Γουατεμάλα ή την Ονδούρα.<sup>5,6</sup> Το *T cruzi* μεταδίδεται από μολυσμένα έντομα της υποοικογένειας των Τριατομινών, τα οποία μεταφέρουν το παράσιτο στον εντερικό τους σωλήνα. Τα έντομα αυτά αφοδεύουν αφού απομυζήσουν αίμα και η μετάδοση συμβαίνει όταν το κοπρανώδες υλικό, που περιέχει τρυπομαστιγωτές μορφές του παρασίτου (**Εικόνα 2**), έρχεται σε επαφή με μια πληγή από δάγκωμα ή με τους επιπεφυκότες του ατόμου. Η μετάδοση μπορεί επίσης να συμβεί με μετάγγιση αίματος, μεταμόσχευση οργάνων ή συγγενώς.

Η ευαισθητοποίηση για τη νόσο Chagas αυξήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες μέσω της εφαρμογής της ευρείας διαλογής αιμοδοτών. Η πρώτη δοκιμασία για τον έλεγχο των



**Εικόνα 2:** Τρυπομαστιγωτές μορφές του *T cruzi* σε λεπτό επίχρισμα αίματος με τεχνική χρώσης Giemsa. (From Parasites - American Trypanosomiasis (Chagas Disease). Centers for Disease Control and Prevention. Accessed January 6, 2021 at: <https://www.cdc.gov/parasites/chagas/>.)

αιμοδοσιών για το αντίσωμα *T cruzi* έλαβε έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) το 2006. Μεταξύ 2007 και 2019, επιβεβαιώθηκαν 2462 θετικές αιμοδοσίες. Οι μεγαλύτεροι αριθμοί προέρχονταν από την Καλιφόρνια (890), τη Φλόριντα (325), το Τέξας (199), τη Νέα Υόρκη (166) και τη Βιρτζίνια (119). Όλες οι πολιτείες των ΗΠΑ, εκτός από τη Χαβάη, το Γουαϊόμινγκ και τη Νότια Ντακότα, είχαν τουλάχιστον 1 επιβεβαιωμένη θετική αιμοδοσία.<sup>7</sup> Ο έλεγχος των αιμοδοτών και ο προμεταμοσχευτικός έλεγχος των δοτών και των ληπτών οργάνων έχουν καταστήσει αυτούς τους τρόπους μετάδοσης σπάνιους στις Ηνωμένες Πολιτείες.

Το *T cruzi* εμφανίζεται στις νότιες πολιτείες των ΗΠΑ, όπου τα έντομα της υποοικογένειας των Τριατομινών μεταδίδουν το παράσιτο στα θηλαστικά, συνήθως σε αρουραίους, ρακούν και πόσους. Αν και έχει καταγραφεί μετάδοση σε άνθρωπο εντός των Ηνωμένων Πολιτειών, γενικά είναι ασυνήθιστη με λιγότερα από 100 κρούσματα μέχρι σήμερα να έχουν καταγραφεί.<sup>8-10</sup> Νόσος Chagas έχει αναφερθεί και στην Αριζόνα, το Αρκάνσας, τη Λουιζιάνα, το Μισισιπή, το Τενεσί, το Τέξας, τη Γιούτα και το Λος Άντζελες και την Καλιφόρνια.<sup>11</sup>

Η νόσος Chagas συμβάλλει στην αύξηση των καρδιαγγειακών παθήσεων στις ΗΠΑ. Ο εκτιμώμενος αριθμός των ατόμων στις Ηνωμένες Πολιτείες που πάσχουν από καρδιομυοπάθεια σχετιζόμενη με τη νόσο Chagas είναι 30.000 έως 45.000<sup>1</sup>. Η καρδιομυοπάθεια αυτή είναι κλινικά παρόμοια με την καρδιομυοπάθεια που δεν σχετίζεται με τη νόσο Chagas. Σε μια διατομεακή μελέτη, το 13% των Λατινοαμερικανών μεταναστών στη Νέα Υόρκη με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια είχαν καρδιοπάθεια που σχετιζόταν με το *T cruzi*.<sup>12</sup> Η νόσος Chagas διαγνώστηκε σε περισσότερο από το 5% των 327 ασθενών στο Λος Άντζελες με διαταραχές αγωγιμότητας στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.<sup>13</sup> Ο αποκλεισμός δεξιού σκέλους, ειδικότερα, είναι μια συχνή πρόωμη εκδήλωση της μυοκαρδιοπάθειας Chagas. Η εξέλιξη της καρδιακής νόσου μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη

κολποκοιλιακό αποκλεισμό, αρρυθμίες ή εμβολικά φαινόμενα. Ο θάνατος μπορεί να προκύψει από ανεύρυσμα της αριστερης κοιλίας, καρδιακή ανεπάρκεια με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια ή κοιλιακές αρρυθμίες.<sup>14</sup>

Υπολογίζεται ότι 40.000 γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν τη νόσο Chagas.<sup>1</sup> Οι περισσότερες από αυτές τις γυναίκες μολύνθηκαν σε ενδημική περιοχή και δεν γνωρίζουν ότι έχουν νόσο που μεταδίδεται συγγενώς και μπορεί να προκαλέσει προοδευτική καρδιακή νόσο, επηρεάζοντας τόσο τις ίδιες όσο και τα παιδιά τους. Κατά τον έλεγχο 4755 ενηλίκων με καταγωγή από τη Λατινική Αμερική στην κομητεία του Λος Άντζελες, από τους οποίους τουλάχιστον οι μισές ήταν γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, διαπιστώθηκε επιπολασμός της νόσου Chagas σε ποσοστό 1,24%, γεγονός που υποδηλώνει ότι υπάρχουν περισσότερα από 30.000 άτομα με νόσο Chagas μόνο στο Λος Άντζελες και υπογραμμίζει το μέγεθος της νόσου ως μείζον θέμα δημόσιας υγείας.<sup>15</sup>

Τα νεογνά που γεννιούνται από γυναίκες με νόσο Chagas διατρέχουν κίνδυνο συγγενούς λοίμωξης, μεταξύ άλλων και στις Ηνωμένες Πολιτείες. Χρησιμοποιώντας το συνολικό αριθμό γεννήσεων στις ΗΠΑ, τον επιπολασμό του *T cruzi* στις χώρες καταγωγής των γυναικών που γεννήθηκαν στη Λατινική Αμερική και με μία εκτιμώμενη μετάδοση 1% έως 5%, μπορούμε να πούμε ότι κάθε χρόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες γεννιούνται 63 έως 315 μολυσμένα νεογνά.<sup>5</sup> Ο αριθμός των μολυσμένων με *T cruzi* παιδιών στις Ηνωμένες Πολιτείες με μη διαγνωσμένη συγγενή λοίμωξη εκτιμήθηκε ότι ξεπερνούσε τα 2000 πριν από μια δεκαετία.<sup>16</sup>

Η συγγενής μετάδοση συμβαίνει κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Οι γυναίκες με νόσο Chagas μπορούν να μεταδώσουν τον *T cruzi* κατά τη διάρκεια διαδοχικών κήσεων. Έτσι, χωρίς θεραπεία, κάθε εγκυμοσύνη ενέχει τον κίνδυνο συγγενούς μόλυνσης του εμβρύου. Υψηλό παρασιτικό φορτίο της μητέρας και συνλοίμωξη με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας ενισχύουν την πιθανότητα μετάδοσης.<sup>17</sup> Ο κίνδυνος μετάδοσης συνεχίζεται για τις γυναίκες με χρόνια λοίμωξη ακόμη και όταν ζουν σε μη ενδημικές περιοχές.<sup>18</sup>

### **Κλινική Σημασία για τη Μητέρα και το Νεογνό**

Οι έγκυες γυναίκες με μη διαγνωσμένη νόσο Chagas έχουν, συνήθως, χρόνια λοίμωξη που προκλήθηκε πριν από τη μετανάστευση στις Ηνωμένες Πολιτείες και δεν γνωρίζουν ότι έχουν *T cruzi*. Ο ορολογικός έλεγχος των γυναικών από ενδημικές περιοχές ωφελεί τόσο τη μητέρα όσο και το νεογνό.<sup>19,20</sup> Γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία που διαγιγνώσκονται με νόσο Chagas μπορούν να λάβουν θεραπεία έναντι του τρυπανοσώματος μετά τον τοκετό και έτσι μπορούν να θηλάσουν.<sup>21</sup> Αν και η θεραπεία της μακροχρόνιας λοίμωξης στους ενήλικες δεν αναστρέφει την υπάρχουσα καρδιακή βλάβη, εντούτοις, μπορεί να μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης καρδιομυοπάθειας Chagas.<sup>2</sup> Η θεραπεία αυτή μειώνοντας την παρασιταίμια αποτρέπει, επίσης, τη μετάδοση της λοίμωξης στα έμβρυα κατά τη διάρκεια των επόμενων κήσεων.<sup>22,23</sup>

Κατά τη γέννηση, 10% έως 40% των νεογνών με συγγενή νόσο Chagas εμφανίζουν σημεία λοίμωξης, όπως προωρότητα, ηπατοσπληνομεγαλία και αναιμία.<sup>24,25</sup> Η συγγενής λοίμωξη δεν σχετίζεται με δυσπλασίες επειδή η μετάδοση από τη μητέρα συμβαί-

| Πίνακας 1<br>Κλινικά χαρακτηριστικά συγγενούς νόσου Chagas |                                            |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Συχνά χαρακτηριστικά <sup>a</sup>                          | Λιγότερο συχνά χαρακτηριστικά <sup>b</sup> |
| Χαμηλό βάρος γέννησης                                      | Πρωωρότητα                                 |
| Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας                          | Καρδιακά ευρήματα <sup>c</sup>             |
| Ηπατομεγαλία                                               | Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα                        |
| Σπληνομεγαλία                                              | Νευρολογικά σημεία                         |
|                                                            | Οίδημα ανά σάρκα                           |
|                                                            | Αιματολογικά ευρήματα <sup>d</sup>         |

<sup>a</sup> Παρατηρείται στο 25% ή περισσότερο των νεογνών με σημεία λοίμωξης.

<sup>b</sup> Παρατηρείται στο 10% έως 25% των νεογνών με σημεία λοίμωξης.

<sup>c</sup> Περιλαμβάνει μεγαλοκαρδία, καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες.

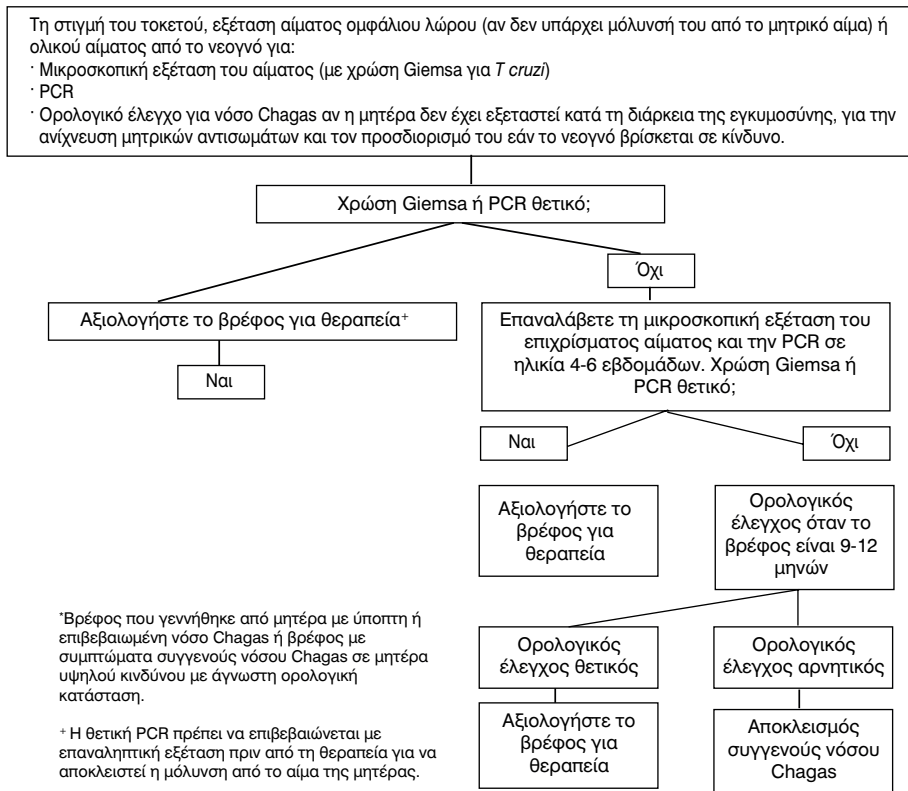
<sup>d</sup> Περιλαμβάνει θρομβοπενία, αναμία.

νει μετά την ολοκλήρωση της δημιουργίας των οργάνων. Ορισμένα από τα κλινικά χαρακτηριστικά της συγγενούς νόσου Chagas παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**.<sup>24,26-28</sup> Τα πιο συνήθη εμφανίζονται στο ένα τέταρτο ή και περισσότερο από τα μισά νεογνά που έχουν σημεία λοίμωξης. Λιγότερο κοινά χαρακτηριστικά εμφανίζονται στο 10% έως 25% των προσβεβλημένων νεογνών. Η παρουσία εμβρυϊκού ύδρωπα, ασκίτη και περικαρδιακής συλλογής σε ένα πρόωρο νεογνό που διεγνώσθη με συγγενή λοίμωξη στις ΗΠΑ υπογραμμίζει τη δυνητική σοβαρότητα της συγγενούς λοίμωξης από *T. cruzi*.<sup>29</sup> Οι απειλητικές για τη ζωή εκδηλώσεις, όπως η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα ή η πνευμονίτιδα, δεν είναι μοναδικές στη νόσο Chagas. Η νόσος συνήθως δεν αναγνωρίζεται επειδή δεν έχει χαρακτηριστική κλινική εικόνα και οι κλινικοί ιατροί μπορεί να μην υποπτεύονται τη διάγνωση. Τα υγιή, αλλά συγγενώς μολυσμένα νεογνά συνήθως παίρνουν εξιτήριο χωρίς αξιολόγηση. Ωστόσο, το 20% έως 30% αναπτύσσουν μυοκαρδιοπάθεια ή εξουθενωτικές γαστρεντερικές εκδηλώσεις μετά από χρόνια ή δεκαετίες σιωπηλής λοίμωξης.<sup>30,31</sup>

### Αξιολόγηση των Γυναικών κατά τη Διάρκεια της Εγκυμοσύνης

Οι έγκυες γυναίκες από ενδημική περιοχή του Chagas θα πρέπει να υποβάλλονται σε ορολογικό έλεγχο για αντισώματα *T. cruzi* σε ιδιωτικά εργαστήρια. Η εγκυμοσύνη προσφέρει την καλύτερη ευκαιρία για τον εντοπισμό των οικογενειών που διατρέχουν κίνδυνο νόσου Chagas, επειδή ο τοκετός είναι ο σχεδόν σίγουρος χρόνος επαφής της μητέρας με το σύστημα υγείας.<sup>19</sup> Ο έλεγχος κατά την εγκυμοσύνη για αντισώματα έναντι του *T. cruzi* έχει το πλεονέκτημα ότι τα αποτελέσματα θα είναι διαθέσιμα κατά τον τοκετό. Δυστυχώς, καμία ορολογική δοκιμασία δεν έχει αρκετά υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Για το λόγο αυτό, η διάγνωση βασίζεται σε θετικά αποτελέσματα από 2 ή περισσότερες εξετάσεις που χρησιμοποιούν διαφορετικές τεχνικές και ανιχνεύουν αντισώματα έναντι διαφορετικών αντιγόνων. Οι κοινώς χρησιμοποιούμενες τεχνικές περιλαμβάνουν τις ενζυμικές δοκιμές ανοσοπροσρόφησης και τις μεθόδους ανοσοφθορισμού αντισωμάτων. Οι επιβεβαιωτικές δοκιμές είναι διαθέσιμες

### Αλγόριθμος Αξιολόγησης της Συγγενούς Νόσου Chagas: Βρέφη Μικρότερα των 3 Μηνών\*

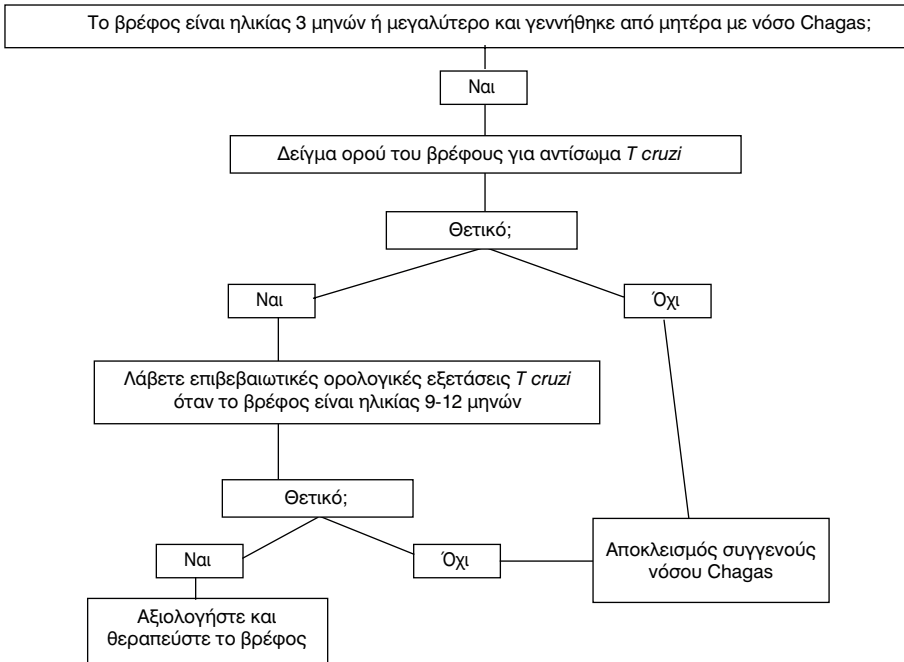


**Εικόνα 3.** Βήματα για τη διάγνωση της συγγενούς νόσου Chagas σε βρέφη μικρότερα από 3 μηνών. (From Congenital Chagas disease. Available at: [https://www.cdc.gov/parasites/chagas/health\\_professionals/congenital\\_chagas.html](https://www.cdc.gov/parasites/chagas/health_professionals/congenital_chagas.html). Accessed December 30, 2020.)

μέσω διάφορων εργαστηρίων αναφοράς, όπως το Εργαστήριο Αναφοράς Παρασιτικών Νοσημάτων του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC). Τα αιτήματα για επιβεβαιωτικές εξετάσεις πρέπει να συντονίζονται με την αντίστοιχη κρατική υπηρεσία υγείας. Σε μία μελέτη 4000 τοκετών σε 1 νοσοκομείο του Χιούστον, όπου το 85% των μητέρων ανέφερε ότι προέρχεται από χώρα ενδημική στη νόσο του Chagas, διαπιστώθηκε ότι μεταξύ των 28 γυναικών με θετικό αρχικό διαγνωστικό τεστ κατά τη γέννηση, οι 10 είχαν αποδεδειγμένη χρόνια νόσο Chagas με επιβεβαιωτικές εξετάσεις.<sup>32</sup>

Ο έλεγχος κατά την εισαγωγή για τον τοκετό ή ο έλεγχος των νεογνών αποτελούν εναλλακτικές προσεγγίσεις για τον εντοπισμό των γυναικών και των νεογνών τους με νόσο Chagas. Η ανεύρεση των αντισωμάτων ανοσοσφαιρίνης G (IgG) έναντι του *T. cruzi* στο αίμα του ομφάλιου λώρου ή στον ορό του νεογνού αντανακλά την κατάσταση αντισωμάτων της μητέρας και υποδεικνύει ότι το νεογνό διατρέχει κίνδυνο συγγενούς λοίμωξης. Ένα μειονέκτημα του ελέγχου με βάση τον τοκετό είναι ότι τα περισσότερα νεογνά και οι μητέρες τους, συμπεριλαμβανομένων των ασυμπτωματικών νεογνών με

**Αλγόριθμος για την Αξιολόγηση της Συγγενούς Νόσου Chagas για Βρέφη Ηλικίας 3 Μηνών ή Μεγαλύτερα**



**Εικόνα 4.** Βήματα για τη διάγνωση της συγγενούς νόσου Chagas σε βρέφη ηλικίας 3 μηνών ή μεγαλύτερα. (From Congenital Chagas disease. Available at: [https://www.cdc.gov/parasites/chagas/health\\_professionals/congenital\\_chagas.html](https://www.cdc.gov/parasites/chagas/health_professionals/congenital_chagas.html). Accessed December 30, 2020.)

συγγενή λοίμωξη, θα έχουν λάβει εξιτήριο όταν θα είναι έτοιμα τα αποτελέσματα του ελέγχου που πραγματοποιήθηκε κατά τον τοκετό.

### Αξιολόγηση για τη Συγγενή Νόσο Chagas

Η αξιολόγηση όταν υπάρχει υποψία συγγενούς νόσου Chagas πρέπει να γίνεται το συντομότερο δυνατό μετά τη γέννηση. Σε νεογνά μητέρων με θετική ορολογική εξέταση για *T cruzi* ή με επιβεβαιωμένη νόσο Chagas αλλά και σε νεογνά με κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου Chagas απαιτείται άμεση αξιολόγηση (**Εικόνα 3**).<sup>25,33</sup> Ο ορολογικός έλεγχος του αίματος της μητέρας, εάν δεν πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η εξέταση του αίματος του ομφάλιου λώρου, είναι το πρώτο βήμα για την αξιολόγηση του κινδύνου νόσησης του νεογνού. Εντός των πρώτων μηνών της ζωής, η διάγνωση βασίζεται είτε στην ανίχνευση των κινητικών τρυπομαστιγωτών μορφών του παρασίτου, μέσω μικροσκοπικής εξέτασης σε χρώση Giemsa του φρέσκου ολικού αίματος ή επιχρίσμάτος του, είτε με την εξέταση αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) για το DNA του *T cruzi* στο αίμα. Η εξέταση αυτή διατίθεται μέσω του Εργαστηρίου

| Πίνακας 2. Πηγές για τη νόσο Chagas                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Πηγή                                                                                                                                                                            | Περιεχόμενο για τους Παρόχους Φροντίδας Υγείας                                                                                                                           |
| <a href="https://www.cdc.gov/parasites/chagas/health_professionals/congenital_chagas.html">https://www.cdc.gov/parasites/chagas/health_professionals/congenital_chagas.html</a> | <b>Center for disease Control and Prevention:</b><br>Πληροφορίες για τη συγγενή νόσο Chagas, αλγόριθμοι για την αξιολόγηση της νόσου Chagas σε έγκυες γυναίκες και βρέφη |
| <a href="https://www.chagasus.org">https://www.chagasus.org</a>                                                                                                                 | <b>Chagas Disease Center of Excellence:</b> Γενικές πληροφορίες για τη νόσο Chagas.                                                                                      |
| <a href="http://LASOCHA.org/en/">http://LASOCHA.org/en/</a>                                                                                                                     | <b>Latin America Society of Chagas: (LASOCHA)</b><br>Γενικές πληροφορίες για τη νόσο Chagas.                                                                             |
| <a href="https://www.uschagasprovidersnetwork.org/">https://www.uschagasprovidersnetwork.org/</a>                                                                               | <b>US Chagas Providers Network:</b><br>Απαρίθμηση των κρατικών παρόχων υπηρεσιών για τη νόσο Chagas , γενικές πληροφορίες για τη νόσο Chagas.                            |
| <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209570lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209570lbl.pdf</a>                   | <b>Benzidazole prescribing information:</b><br>Επισημάνσεις και πλήρεις πληροφορίες συνταγογράφησης της βενζιμιδαζόλης                                                   |
| <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213464s000lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213464s000lbl.pdf</a>           | <b>Nifurtimox prescribing information:</b><br>Επισημάνσεις και πλήρεις πληροφορίες συνταγογράφησης της νιφουρτιμόξ.                                                      |

Αναφοράς Παρασιτικών Νοσημάτων του CDC. Τα νεογνά με αρχικά θετική PCR θα πρέπει να υποβάλλονται σε επαναληπτική εξέταση για τον αποκλεισμό ύπαρξης μολυσματικού μητρικού DNA ή επιμόλυνσης του δείγματος, καθένα από τα οποία βέβαια είναι σχετικά σπάνιο. Τα νεογνά με αρχικά αρνητική PCR θα πρέπει να υποβάλλονται σε επαναληπτική εξέταση σε ηλικία 4 έως 6 εβδομάδων για να επιβεβαιωθεί η απουσία νόσου, καθώς το παρασιτικό φορτίο αυξάνεται κατά τους πρώτους 1 έως 2 μήνες της ζωής. Μετά την ηλικία των 3 μηνών, το παράσιτο δεν είναι πλέον ανιχνεύσιμο με PCR και η συγγενής νόσος Chagas κατά το πρώτο έτος της ζωής επιβεβαιώνεται με ορολογικές εξετάσεις (**Εικόνα 4**). Τα μεταφερόμενα μέσω του πλακούντα αντισώματα του *T cruzi* δεν πρέπει γενικά να είναι ανιχνεύσιμα μετά την ηλικία των 9 έως 12 μηνών.<sup>34</sup>

### **Επιπτώσεις για τα Μέλη της Οικογένειας ενός Ασθενούς-Αρχικού Κρούσματος**

Η διάγνωση της νόσου Chagas σε έγκυο γυναίκα ή νεογννήτο σηματοδοτεί την ανάγκη εξέτασης και των άλλων παιδιών της γυναίκας καθώς και των γονέων και των αδελφών της. Σε ένα δείγμα 189 συγγενών από 86 ασθενείς με νόσο Chagas στις ΗΠΑ διαπιστώθηκε επιπολασμός 7,4% του *T cruzi*.<sup>35</sup> Στην Καταλονία, εντοπίστηκαν και εξετάστηκαν

178 αδέλφια βρεφών αρχικών κρουσμάτων και βρέθηκε ότι το 14 (7,8%) εξ αυτών είχαν επίσης λοίμωξη από *T. cruzi*.<sup>36</sup> Οι κλινικοί ιατροί που ασχολούνται με την περιγεννητική υγεία θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο συντονισμού της παρακολούθησης με τους παρόχους φροντίδας υγείας σε παιδιά, οι οποίοι μπορούν να διαδραματίσουν καθοριστικό ρόλο στην παροχή πληροφοριών και εξετάσεων στις οικογένειες.

### **Θεραπευτικές Επιλογές για Μητέρες, Βρέφη και Παιδιά**

Οι δύο θεραπευτικές επιλογές για το *T. cruzi* είναι η βενζιμιδαζόλη και η νιφουρτιμόξη.<sup>2,37</sup> Η βενζιμιδαζόλη έλαβε έγκριση από τον FDA για χρήση σε παιδιά 2 έως 12 ετών και είναι διαθέσιμη στο [www.benznidazoletablets.com/](http://www.benznidazoletablets.com/). Η συνολική ημερήσια δόση είναι 5 έως 8 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη από το στόμα σε 2 διαιρεμένες δόσεις για διάρκεια 60 ημερών (ο **Πίνακας 2** παρέχει πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες). Η συνταγογράφηση της βενζιμιδαζόλης για τη θεραπεία ενός ασθενούς εκτός του εγκεκριμένου από τον FDA ηλικιακού εύρους βασίζεται στην κλινική διάγνωση και την απόφαση του θεράποντος ιατρού.

Τον Αύγουστο του 2020, ο FDA ενέκρινε τη νιφουρτιμόξη για τη θεραπεία της νόσου Chagas σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως τα 18 ετη και με βάρος τουλάχιστον 2,5 kg. Αυτή η ένδειξη εγκρίθηκε πολύ γρήγορα με βάση τον αριθμό των θεραπευόμενων ασθενών που αρνητικοποιήθηκαν ως προς τα αντισώματα IgG ή που επέδειξαν μείωση της οπτικής πυκνότητας κατά 20% ή περισσότερο στις εξετάσεις αντισωμάτων *T. cruzi* IgG. Η πλήρης έγκριση αυτής της ένδειξης θα εξαρτηθεί από την επαλήθευση και την περιγραφή του κλινικού οφέλους σε μια ή περισσότερες δοκιμές επιβεβαίωσης. Η συνολική ημερήσια δόση της νιφουρτιμόξης σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι 10 έως 20 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη από το στόμα σε 3 δόσεις για 60 ημέρες για παιδιά κάτω των 40 kg και 8 έως 10 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη από το στόμα σε 3 δόσεις για παιδιά άνω των 40 kg (ο **Πίνακας 2** παρέχει τις πλήρεις πληροφορίες συνταγογράφησης).

Συνιστάται αντιπαρασιτική θεραπεία για όλα τα μολυσμένα με *T. cruzi* βρέφη και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.<sup>37</sup> Η θεραπεία συνιστάται επίσης σε όλες τις γυναίκες με χρόνια νόσο κατά την αναπαραγωγική ηλικία που δεν έχουν προχωρημένη μυοκαρδιοπάθεια Chagas. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνές και με τα δύο φάρμακα, αλλά είναι λιγότερο συχνές και λιγότερο σοβαρές κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία απ' ό,τι κατά την ενήλικη ζωή.<sup>38</sup> Συνιστάται η συμβουλή ενός ειδικού λοιμωξιολόγου κατά την έναρξη της θεραπείας. Πρόσθετες πληροφορίες είναι διαθέσιμες στην ιστοσελίδα του CDC ([https://www.cdc.gov/parasites/chagas/health\\_professionals/tx.html](https://www.cdc.gov/parasites/chagas/health_professionals/tx.html)). Ερωτήσεις σχετικά με τη θεραπεία μπορούν να απευθύνονται στο CDC's Parasitic Diseases Inquiries (404-718-4745- e-mail: [chagas@cdc.gov](mailto:chagas@cdc.gov)).

### **Συζήτηση**

Ο μητρικός έλεγχος που περιλαμβάνει εξέταση του νεογνού και θεραπεία της μητέρας και του νεογνού για επιβεβαιωμένη νόσο Chagas θα επέφερε σίγουρα εξοικονόμηση κόστους.<sup>19,20</sup> Με το σημερινό κόστος, ο στοχευμένος έλεγχος, συμπεριλαμβανομένου του κόστους της βενζιμιδαζόλης, θα οδηγούσε σε εξοικονόμηση 1314 δολαρίων ανά γέν-

νηση και 670 εκατομμυρίων δολάριων ανά σειρά γεννήσεων.<sup>19,20</sup> Ο καθολικός έλεγχος όλων των νεογνών θα επέφερε μία αντίστοιχη εξοικονόμηση κόστους. Μια εναλλακτική προσέγγιση για τον εντοπισμό των νεογνών με συγγενή νόσο Chagas είναι ο νεογνικός έλεγχος. Η τρέχουσα εθνική πολιτική των ΗΠΑ, η RUSP (Recommended Uniform Screening Panel) για τον νεογνικό έλεγχο ανιχνεύει 35 νόσους με βάση την εξέταση στο εκάστοτε σημείο παροχής υπηρεσιών περίθαλψης με τη χρήση της δοκιμασίας ξηρού αίματος (DBS). Το RUSP συνιστά τον έλεγχο για τον εντοπισμό κρίσιμων συγγενών καρδιακών ανωμαλιών αλλά και ζητημάτων απώλειας της ακοής. Ανάμεσα στις 33 διαταραχές του RUSP που εντοπίζονται με τη δοκιμασία DBS, οι πιο διαδεδομένες είναι η κυστική ίνωση, ο πρωτοπαθής συγγενής υποθυρεοειδισμός και η δρεπανοκυτταρική νόσος. Με βάση τον αναμενόμενο αριθμό περιπτώσεων ανά έτος, η συγγενής νόσος Chagas, ακόμη και με τις πιο συντηρητικές εκτιμήσεις, είναι πιο συχνή από τις μισές από αυτές τις 33 διαταραχές.

Η θεραπεία της συγγενούς νόσου Chagas εντός του πρώτου έτους της ζωής συνιστάται πάντοτε, είναι καλά ανεκτή,<sup>37</sup> έχει ποσοστά ίασης που υπερβαίνουν το 90% και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην πρόληψη των μακροπρόθεσμων επιπλοκών της νόσου.<sup>21</sup> Επιπλέον, τα παιδιά και οι ενήλικοι που διαγιγνώσκονται με τη νόσο Chagas πρέπει πάντα να λαμβάνουν θεραπεία. Οι γυναίκες που διαγιγνώσκονται με νόσο Chagas πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία μετά τον τοκετό και την ολοκλήρωση του θηλασμού και για δικό τους όφελος αλλά και για προστασία από τη μετάδοση του *T. cruzi* κατά τις επόμενες κυήσεις.

Ο εμπλουτισμός των γνώσεων των κλινικών ιατρών για τη διάγνωση, τη θεραπεία και την πρόληψη της νόσου Chagas είναι απαραίτητη για τη βελτίωση της έκβασης της νόσου τα επόμενα χρόνια. Μια έρευνα, προσαρμοσμένη σε 5 ιατρικές ειδικότητες, διαπίστωσε γενική έλλειψη ενημέρωσης για τη νόσο Chagas και έλλειμμα γνώσεων σχετικά με τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου.<sup>40</sup> Οι περισσότεροι μαιευτήρες-γυναικολόγοι στις ΗΠΑ έχουν πολύ περιορισμένες γνώσεις σχετικά με τη νόσο.<sup>41</sup> Τα περισσότερα μέλη της “Παιδιατρικής Κοινότητας των Μολυσματικών Νόσων” δεν εξέτασαν ποτέ ή έβαλαν σπάνια τη διάγνωση της νόσου όταν εξετάζαν νεογνά που γεννήθηκαν από γυναίκες προερχόμενες από τη Λατινική Αμερική.<sup>42</sup>

Οι ακριβείς, πρακτικές και στοχευμένες πληροφορίες θα αυξήσουν την ευαισθητοποίηση έναντι της νόσου.<sup>3</sup> Η αντιμετώπιση των κενών στις ιατρικές αυτές γνώσεις θα επηρεάσει θετικά την υγεία των ασθενών και θα προωθήσει τον έλεγχο της συγγενούς μετάδοσης. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να εκπαιδευτούν ως προς τις συνέπειες της μη θεραπείας της νόσου Chagas, ώστε να κατανοήσουν τη σημασία του ελέγχου της λοίμωξης. Η επικαιροποίηση των γνώσεων πάνω στο πεδίο θα δώσουν στους κλινικούς ιατρούς τα εφόδια για την προώθηση του ελέγχου της συγγενούς μετάδοσης και την περαιτέρω συμμετοχή τους στις προσπάθειες διενέργειας στοχευμένου ελέγχου και τη βελτίωση της ανίχνευσης και της έγκαιρης παρέμβασης έναντι της νόσου Chagas.

## Σημεία Κλινικής Φροντίδας

- Οι έγκυες γυναίκες από μια περιοχή ενδημική στη νόσο Chagas πρέπει να πραγματοποιούν ορολογικό έλεγχο για IgG έναντι του *T cruzi* σε ιδιωτικό εργαστήριο.
- Η αξιολόγηση των ύποπτων περιπτώσεων συγγενούς νόσου Chagas πρέπει να εκτελείται όσο το δυνατόν νωρίτερα μετά τον τοκετό.
- Η θεραπεία της συγγενούς νόσου Chagas στον πρώτο χρόνο της ζωής έχει ποσοστά ίασης που μπορεί να ξεπερνούν το 90%.

### Βέλτιστες Πρακτικές

*Ποια Είναι η Τρέχουσα Πρακτική για τον Ορολογικό Έλεγχο της Νόσου Chagas;*

- Η χρόνια νόσος του Chagas σπάνια θεωρείται διαγνωστική πιθανότητα σε έγκυες γυναίκες στις ΗΠΑ, οι οποίες προηγουμένως διέμεναν σε ενδημικές περιοχές του Chagas.<sup>41</sup>
- Η συγγενής νόσος Chagas δεν περιλαμβάνεται σταθερά στη διαφορική διάγνωση σε νεογνά με σημεία που υποδηλώνουν συγγενή λοίμωξη.<sup>25</sup>
- Ο ορολογικός έλεγχος για τη νόσο Chagas δεν έχει ενσωματωθεί στις κατευθυντήριες γραμμές προγεννητικού ελέγχου της μητέρας για τις γυναίκες που διατρέχουν κίνδυνο.

*Ποιες Αλλαγές στην Τρέχουσα Πρακτική είναι Πιθανό να Βελτιώσουν τα Αποτελέσματα;*

- Προώθηση της εκπαίδευσης της περιγεννητικής φροντίδας των κλινικών ιατρών σχετικά με τον κίνδυνο και τον αντίκτυπο της νόσου Chagas στην υγεία του νεογνού και της μητέρας.
- Ενσωμάτωση του ορολογικού ελέγχου *T cruzi* IgG στις κατευθυντήριες οδηγίες για την εξέταση των εγκύων γυναικών που διατρέχουν κίνδυνο ή, εναλλακτικά, στο US RUSP για τον έλεγχο των νεογνών.<sup>19,20,39</sup>
- Παροχή θεραπείας σε γυναίκες που αναγνωρίζεται ότι πάσχουν από χρόνια νόσο Chagas και σε νεογνά με συγγενή νόσο Chagas για την πρόληψη της μετέπειτα ανάπτυξης καρδιομυοπάθειας Chagas.<sup>37</sup>

*Σημαντικές Συστάσεις*

- Τροποποίηση των ηλεκτρονικών ιατρικών φακέλων ώστε να προτρέπει η εισαγωγή εντολής για ορολογικό έλεγχο *T cruzi* IgG στις πλατφόρμες εξέτασης της εγκυμοσύνης.
- Διεξαγωγή μελετών για να καταδειχθεί η σκοπιμότητα του ελέγχου της μητέρας για συγγενή μετάδοση της νόσου Chagas.
- Δημιουργία επαρκών δεδομένων για την ενημέρωση των οργανισμών, που αναπτύσσουν κατευθυντήριες γραμμές για τη φροντίδα των γυναικών και των νεογνών που διατρέχουν κίνδυνο για τη νόσο Chagas, ώστε να υποστηρίξουν τον έλεγχο της νόσου Chagas στις πολιτικές προτάσεις για τη φροντίδα της μητέρας και του νεογνού. Βαθμολόγηση για την ισχύ των στοιχείων: Ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων, μέτρια ισχύς της σύστασης.

## Περίληψη

Τουλάχιστον 40.000 γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που ζουν στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν χρόνια νόσο Chagas, από την οποία μολύνθηκαν χρόνια νωρίτερα όταν ζούσαν στο Μεξικό, την Κεντρική Αμερική ή τη Νότια Αμερική. Οι περισσότερες δεν γνωρίζουν τη νόσο τους και δεν γνωρίζουν ότι η συγκεκριμένη λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει καρδιακή βλάβη, με συνήθη έναρξη 10 έως 30 χρόνια μετά τη λοίμωξη και ότι μπορεί να μεταδοθεί συγγενώς. Ο κίνδυνος συγγενούς μετάδοσης είναι 1% έως 5% και, αν και τα περισσότερα νεογνά είναι ασυμπτωματικά κατά τη γέννηση, το 10% έως 40% έχουν σημεία που υποδηλώνουν συγγενή λοίμωξη και όλα διατρέχουν κίνδυνο για μεταγενέστερη μυοκαρδιοπάθεια Chagas. Η εφαρμογή στοχευμένου μητρικού ελέγχου κατά την εγκυμοσύνη για *T cruzi* IgG ή, εναλλακτικά, ως συστατικό στοιχείο του νεογνικού ελέγχου για συγγενείς λοιμώξεις θα μπορούσε να ωφελήσει τόσο τις γυναίκες όσο και τα νεογνά τους. Η θεραπεία κατά την οξεία λοίμωξη του νεογνού επηρεάζει σημαντικά την καλή έκβαση της νόσου, και η θεραπεία των χρονίως μολυσμένων γυναικών αποτρέπει τη μετάδοση σε επόμενες εγκυμοσύνες και μειώνει την πιθανότητα ανάπτυξης μυοκαρδιοπάθειας Chagas. Τα στοιχεία που υπογραμμίζουν τη σκοπιμότητα του μητρικού ελέγχου και η κωδικοποίηση του οφέλους του ελέγχου αυτού, τόσο για τις γυναίκες όσο και για τα νεογνά τους θα πρέπει να αποτελέσουν προτεραιότητα, ώστε οι κατευθυντήριες γραμμές που υποστηρίζουν τον έλεγχο να συμπεριληφθούν στις πολιτικές που αφορούν την υγεία της μητέρας και του νεογνού.

## Γνωστοποίηση

O M.S. Edwards δέχεται την παροχή προσωπικών υπηρεσιών από το Texas State University. O S.P. Montgomery δεν αναφέρει σύγκρουση συμφερόντων.

## Βιβλιογραφία

1. Bern C, Messenger LA, Whitman JD, et al. Chagas disease in the United States: a public health approach. Clin Microbiol Rev 2020;33 :e00023-19.
2. Bern C. Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. N Engl J Med 2011;364(26):2527–34.
3. Montgomery SP, Starr MC, Cantey PT, et al. Neglected parasitic infections in the United States: Chagas disease. Am J Trop Med Hyg 2014;90(5):814–8.
4. Shen L, Ramirez F, Martinez F, et al. Contemporary characteristics and outcomes in Chagasic heart failure compared with other nonischemic and ischemic cardiomyopathy. Circ Heart Fail 2017;10(11):e004361.
5. Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. Clin Infect Dis 2009;49(5):e52–4.
6. Manne-Goehler J, Umeh CA, Montgomery SP, et al. Estimating the burden of Chagas disease in the United States. PLoS Negl Trop Dis 2016;10(11):e0005033.
7. Chagas Biovigilance Network. Available at: <https://www.aabb.org/news->

- resources/resources/hemovigilance/chagas-biovigilance-network. Accessed December 30, 2020.
8. Cantey PT, Stramer SL, Townsend RL, et al. The United States *Trypanosoma cruzi* infection study: evidence for vector-borne transmission of the parasite that causes Chagas disease among United States blood donors. *Transfusion* 2012; 52(9):1922–30.
9. Dorn PL, Perniciaro L, Yabsley MJ, et al. Autochthonous transmission of *Trypanosoma cruzi*, Louisiana. *Emerg Infect Dis* 2007;13(4):605–7.
10. Turabelidze G, Vasudevan A, Rojas-Moreno C, et al. Autochthonous chagas disease- Missouri, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(7):193–5.
11. Bennett C, Straily A, Haselow D, et al. Chagas disease surveillance activities-seven states, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67(26):738–41.
12. Kapelusznik L, Varela D, Montgomery SP, et al. Chagas disease in Latin American immigrants with dilated cardiomyopathy in New York City. *Clin Infect Dis* 2013; 57(1):e7–10.
13. Traina MI, Hernandez S, Sanchez DR, et al. Prevalence of Chagas disease in a U.S. population of Latin American immigrants with conduction abnormalities on electrocardiogram. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11(1):e0005244.
14. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease. A systematic review of observational studies. *Circulation* 2007;115(9):1101–8.
15. Meymandi SK, Forsyth CJ, Soverow J, et al. Prevalence of chagas disease in the Latin American-born population of Los Angeles. *Clin Infect Dis* 2017;64(9): 1182–8.
16. Buekens P, Almendares O, Carlier Y, et al. Mother-to-child transmission of Chagas' disease in North America: why don't we do more? *Matern Child Health J* 2008;12(3):283–6.
17. Gebrekristos HT, Buekens P. Mother-to-child transmission of *Trypanosoma cruzi*. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2014;3(Suppl 1):S36–40.
18. Howard EJ, Xiong X, Carlier Y, et al. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2014;121(1): 22–33.
19. Perez-Zetune V, Bialek SR, Montgomery SP, et al. Congenital Chagas disease in the United States: the effect of commercially priced benznidazole on costs and benefits of maternal screening. *Am J Trop Med Hyg* 2020;102(5):1086–9.
20. Stillwaggon E, Perez-Zetune V, Bialek SR, et al. Congenital chagas disease in the United States: cost savings through maternal screening. *Am J Trop Med Hyg* 2018;98(6):1733–42.
21. Tustin AW, Bowman NM. Chagas disease. *Pediatr Rev* 2016;37(4):177–8.
22. Murcia L, Simón M, Carrilero B, et al. Treatment of infected women of childbearing age prevents congenital *Trypanosoma cruzi* infection by eliminating the parasitemia detected by PCR. *J Infect Dis* 2017;215(9):1452–8.
23. Álvarez MG, Vigliano C, Lococo B, et al. Prevention of congenital Chagas disease by benznidazole treatment in reproductive-age women. An observational study. *Acta Trop* 2017;174:149–52.
24. Freilij H, Altcheh J. Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. *Clin Infect Dis* 1995;21(3):551–5.
25. Edwards MS, Stimpert KK, Bialek SR, et al. Evaluation and management of congenital Chagas disease in the United States. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2019; 8(5):461–9.
26. Torrico F, Alonso-Vega C, Suarez E, et al. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection,

- pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70(2):201–9.
27. Blanco SB, Segura EL, Cura EN, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: an operational outline for detecting and treating infected infants in north-western Argentina. *Trop Med Int Health* 2000;5(4):293–301.
  28. Messenger LA, Gilman RH, Verastegui M, et al. Toward improving early diagnosis of congenital Chagas disease in an endemic setting. *Clin Infect Dis* 2017;65(2): 268–75.
  29. Centers for Disease Control and Prevention. Congenital transmission of Chagas disease- Virginia, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61(26):477–9.
  30. Lescure F-X, Le Loup G, Freilij H, et al. Chagas disease: changes in knowledge and management. *Lancet Infect Dis* 2010;10(8):556–70.
  31. Bern C, Martin DL, Gilman RH. Acute and congenital Chagas disease. *Adv Parasitol* 2011;75:19–47.
  32. Edwards MS, Rensch MA, Todd CW, et al. Perinatal screening for Chagas disease in southern Texas. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2015;4(1):67–70.
  33. Congenital chagas disease. Available at: [https://www.cdc.gov/parasites/chagas/health\\_professionals/congenital\\_chagas.html](https://www.cdc.gov/parasites/chagas/health_professionals/congenital_chagas.html). Accessed December 30, 2020.
  34. Bern C, Verastegui M, Gilman RH, et al. Congenital *Trypanosoma cruzi* transmission in Santa Cruz, Bolivia. *Clin Infect Dis* 2009;49(11):1667–74.
  35. Hernandez S, Forsyth CJ, Flores CA, et al. Prevalence of Chagas disease among family members of previously diagnosed patients in Los Angeles, California. *Clin Infect Dis* 2019;69(7):1226–8.
  36. Basile L, Ciruela P, Requena-Méndez A, et al. Epidemiology of congenital Chagas disease 6 years after implementation of a public health surveillance system, Catalonia, 2010 to 2015. *Euro Surveill* 2019;24(26):1900011.
  37. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States. A systematic review. *JAMA* 2007;298(18):2171–81.
  38. Altcheh J, Moscatelli G, Moroni S, et al. Adverse events after the use of benznidazole in infants and children with Chagas disease. *Pediatrics* 2011;127(1): e212–8.
  39. Sontag MK, Yusuf C, Grosse SD, et al. Infants with congenital disorders identified through newborn screening-United States, 2015-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(36):1265–8.
  40. Stimpert KK, Montgomery SP. Physician awareness of Chagas disease, USA. *Emerg Infect Dis* 2010;16(5):871–2.
  41. Verani JR, Montgomery SP, Schulkin J, et al. Survey of obstetrician-gynecologists in the United States about Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg* 2010;83(4): 891–5.
  42. Edwards MS, Abanyie FA, Montgomery SP. Survey of Pediatric Infectious Diseases Society members about congenital Chagas disease. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37(1):e24–7.