

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI  
FARMACIE DIN CRAIOVA  
ȘCOALA DOCTORALĂ

**TEZĂ DE DOCTORAT**  
**-REZUMAT-**

**DIAGNOSTICUL PRENATAL AL  
ANOMALIILOR STRUCTURALE MAJORE  
ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL**

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:  
PROFESOR DOCTOR CERNEA NICOLAE

STUDENT-DOCTORAND:  
ZORILĂ GEORGE LUCIAN

## **Introducere :**

Ultrasonografia a cunoscut o ascensiune în domeniul medicinei în ultimele decenii și totodată, în cazul Obstetricii, unde a făcut posibilă cunoașterea evoluției sarcinii încă de la stadii precoce, iar mecanismele fiziopatologice au fost descifrate în proporții importante.

Stadiul cunoașterii se dezvoltă și mai mult în ultimele două decenii, iar provocarea reală este reprezentată de diagnosticul prenatal precoce, chiar în primul trimestru de sarcină, iar acolo unde acesta nu este posibil cu acuratețe, factori de prognostic sunt căutați în aceasta perioada a sarcinii.

Descrierile ecografice fetale și parametrii biochimici serici materni au fost folosiți eficient ca predictorii ai majorității aneuploidiilor, avortului și morții fetale, nașterea prematură, preeclampsie, diabet gestațional, restricție de creștere intrauterină, marcrosomie, iar în ultimul timp, multe dintre defectele structurale au fost evaluate în primul trimestru rezultatele fiind încurajatoare.

Deși au fost descrise protocoale extinse de evaluare ecografică, de către școli precum ACOG (The American Congress of Obstetrician and Gynecologists), AIUM (American Institute of Ultrasound în Medicine), ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology), sunt multe zone unde acestea nu au fost implementate.

Majoritatea țărilor oferă gratuit gravidelor minim o ecografie de trimestrul II, însă practica obstetricală diferă semnificativ de la o țară la alta, factorii ce influențează aceste discordanțe fiind reprezentați de numărul personalului calificat în evaluarea ecografică, disponibilitatea aparaturii, aspecte medico-legale sau implicarea firmelor de asigurări în programe de screening.

Confirmarea cu dovezi clare, palpabile, a anomaliilor structurale majore diagnosticate, precum analiza anatomo-patologică (AP) a produsului de concepție, este extrem de utilă și vizează aspecte medico-legale. Progresul tehnicilor de examinare ultrasonografică prin înțelegerea corelației aspectelor AP cu cele ecografice, aduce date utile în consilierea preconcepțională a cuplurilor, rata de recurență a anomaliilor la sarcinile ulterioare fiind de interes maxim în consiliere.

De asemenea, există situații în care cuplul, după consiliere, nu dorește întreruperea cursului sarcinii sau tipul malformativ nu este unul major, deși a luat la cunoștința prognosticul mai mult sau mai puțin favorabil. În aceste cazuri, confirmarea AP nu este disponibilă. Urmărirea post-partum a acestor copii, pe termen lung uneori, este extrem de utilă în evaluarea prognosticului fiecărei anomalii în parte.

Întreruperea cursului sarcinii în scop terapeutic este necesar a fi oferită, în cazul anomaliilor cu prognostic nefavorabil, ținând cont de legislația teritorială, dar este o decizie cu substrat important, ce poate fi susținută doar de cunoașterea obiectivă și cu dovezi clare a diagnosticului.

Sistemul Nervos Central (SNC) reprezintă cel mai complex sistem al corpului uman. Defectele structurale minore pot cauza disfuncționalități majore, iar unele defecte structurale considerate majore pot să nu influențeze foarte mult funcționalitatea. SNC este, de asemenea, cel mai comun sediu al anomaliilor structurale în cazul cromozomopatiilor, deci, evidențierea unei astfel de malformații, uneori chiar minoră, poate duce, prin investigații complementare, la un diagnostic genetic valoros.

### **Importanța diagnosticului prenatal - identificarea anomaliilor structurale și genetice**

Factori genetici, infecțioși, mecanici sau teratogeni pot influența dezvoltarea fiziologică, dând naștere malformațiilor ce duc la un deficit neuro-psihic mai mult sau mai puțin reprezentat. Investigarea dezvoltării SNC și a depistării anomaliilor morfologice a prezentat un trend ascendent, în special prin prisma neurosonografiei și, adițional, prin investigații RMN fetal în cursul sarcinii.

O problemă importantă ar fi cea a legislației teritoriale privind avortul la cerere, în țara noastră acesta fiind permis până la vârsta gestațională de 13 săptămâni și 6 zile de sarcină, vârstă ce marchează limita dintre primele două trimestre de sarcină. Avortul terapeutic până la 24 săptămâni de vârstă gestațională (amenoree) poate fi oferit gravidelor cu malformații fetale dovedite a fi majore, invalidante, cu prognostic prost. Pentru malformațiile depistate tardiv, după această perioadă, familia poate beneficia de diagnostic prenatal, investigații genetice și infecțioase, însă impactul psiho-social și economic este important pe termen scurt, mediu și lung. Opțiunea migrării către un stat cu legislație teritorială permisivă cu întreruperea tardivă a cursului sarcinii, putând fi luată de către cuplul consiliat.

Anomaliile structurale ale Sistemului Nervos Central (SNC) sunt considerate a avea incidența populațională cea mai mare - 10 cazuri la 1000 nou născuți, în comparație cu 8 la 1000 anomalii cardiace, 4 la 1000 anomalii reno-urinare și 1 la 1000 anomalii ale membrelor.

Integrarea socială a indivizilor cu handicap este un factor important într-o societate civilizată, ce presupune un efort deosebit din partea autorităților abilitate, precum crearea de centre de recuperare medicală, centre de îngrijire, programe de educare și reeducare speciale, crearea de locuri de muncă, unde cei cu deficiențe medii și ușoare pot activa. Toate acestea

presupun, pe lângă implicarea deosebită a instituțiilor specifice, cu implicații economice importante la nivel global, și un efort financiar deosebit, ce vizează nu doar indivizii cu diferite grade de handicap, ci antrenează și alte persoane cu rol de însoțire sau îngrijire (membrii ai familiei, asistenți sociali, etc.).

### **Principii etice implicate de diagnosticul prenatal**

Există date referitoare la etica diagnosticului prenatal și a întreruperii cursului sarcinii în cazul feților malformați pe care Organizația Mondială a Sănătății (OMS) le-a descris. Au fost formulate indicații generale de conduită care subliniază totodată și importanța acestui gest medical.

Diagnosticul prenatal reprezintă o decizie personală a pacientei sau a cuplului, ce nu poate fi impus, dar trebuie oferit ca opțiune și aplicat doar după obținerea consimțământului informat.

Decizia de a întrerupe cursul unei sarcini patologice nu trebuie influențată de cadrele medicale, fiind, de asemenea, luată strict de către cuplu (autonomia).

Medicul trebuie să ofere informații complete cuplului despre datele obținute în urma examinării, inclusiv despre manifestările afecțiunilor ce sunt luate în discuție, pentru a ajuta pacienta sau cuplul să poată lua o decizie asupra cursului sarcinii.

### **Evaluarea ecografică a SNC fetal**

Evaluarea morfologică de trimestrul II rămâne standardul în evaluarea structurală fetală. Introducerea screeningului de trimestrul I pentru depistarea anomaliilor cromozomiale a dus la creșterea interesului pentru analiza precoce morfologică.

Eficiența screeningului de prim trimestru a fost dovedită în numeroase studii, iar rata de detecție a anomaliilor structurale a crescut odată cu dezvoltarea tehnicilor de scanare și a evoluției aparaturii, cu rezoluții din ce în ce mai avansate. Sunt raportate rate de detecție în medie de 40 %, însă cu limite mari între studii (12,5-83,7%), cele mai recente având rate mult superioare.

În primul trimestru de sarcină, anumite anomalii majore ale SNC pot fi depistate într-o proporție mare (acranie/anencefalie, encefalocel, spina bifida aperta, hemivertebra, teratomul sacro-coccigian), altele au o rată a detecției redusă datorită dezvoltării incomplete la această vârstă de sarcină a acestui sistem (microcefalie, craniosinostoză, agenezia de corp calos, ventriculomegalie, hipoplazie cerebeloasă, agenezie vermiană).

Cele mai răspândite anomalii ale SNC sunt defectele de tub neural (DTN) precum: spina bifida, cefalocelul și acrania/anencefalia. Asocierea cu deficitul de acid folic a fost descrisă încă din 1976, ulterior fiind implementate programe vizând suplimentarea alimentară cu acid folic, o reducere semnificativă a incidenței acestor defecte fiind raportată ulterior.

Fătul poate fi afectat prin pasajul transplacentar al diferiților agenți infecțioși. Infecția poate afecta SNC fetal în diferite proporții putându-se asocia cu afectare sistemică. Agenții etiologici infecțioși cei mai întâlniți sunt Citomegalovirusul și Toxoplasma gondii. Identificarea acestor agenți patogeni în lichidul amniotic sau evidențierea infecției postpartum confirmă diagnosticul.

### **Rezonanța magnetică nucleară (RMN) și diagnosticul prenatal al anomaliilor SNC**

Tehnicile de achiziție ultrarapidă a secvențelor au făcut posibilă utilizarea RMN în detecția anomaliilor SNC prenatal, iar numeroase studii au comparat cele două metode de evaluare structurală a SNC, existând controverse vizând aportul fiecăreia la diagnosticul prenatal, chiar și în prezent.

Dezvoltarea tehnicilor RMN a fost primită cu entuziasm în numeroase studii, aducând date complementare ce nu au putut fi obținute inițial ecografic, însă, în timp, prin dezvoltarea tehnicii și a cunoașterii dezvoltării SNC a dus la rezultate comparabile între RMN și ecografie.

### **Particularități ale diagnosticului anatomo-patologic în malformațiile majore ale SNC**

Autopsiile fetale și perinatale sunt esențiale în managementul familiilor ce au prezentat o sarcină anormală, unde diagnosticul a fost stabilit prenatal.

Obiectivele importante ale autopsiei fetale sunt: de a determina vârsta gestațională, de a documenta creșterea și dezvoltarea, de a detecta anomaliile congenitale, de a confirma diagnosticul imagistic și a condițiilor asociate și de a determina cauza decesului. Poate fi de asemenea utilă când datele clinice nu justifică decesul intrauterin sau atunci când anomaliile structurale au fost descrise anterior. Prezența unei (sau mai multor) malformații descrise prenatal, reprezintă o indicație clară pentru a efectua autopsia fetală. În aproximativ 30% din cazuri, se pot obține date adiționale în timpul autopsiei, ce pot schimba diagnosticul și oferi date importante familiei în timpul consilierii.

Este obligatorie informarea cât mai exactă a cuplului pentru ca decizia, ce vizează autopsia totală sau parțială, să fie corectă. Momentul consilierii trebuie ales ulterior întreruperii tratamentului sau după ce decizia de întrerupere a sarcinii a fost oferită.

## **Confirmarea anatomo-patologică a diagnosticului ecografic în cazul malformațiilor SNC**

Confirmarea diagnosticelor prenatale este importantă în a crește sensibilitatea diagnosticului imagistic și a ajuta în consilierea cuplurilor. Autopsia descrie anomaliile structurale și aduce un feedback important celui ce efectuează ecografia, acesta putând reevalua examinarea retrospectiv, datele fiecărei examinări fiind obligatoriu a fi stocate pentru auditare și reauditare a informațiilor.

În cazul anomaliilor structurale ale SNC, studiile axate pe confirmarea anatomo-patologică a diagnosticului prenatal raportează o corelație, în medie, de peste 80% între diagnosticul ecografic și diagnosticul anatomo-patologic

Examenul anatomo-patologic al creierului este poate cel mai dificil dintre toate organele, datorită autolizei și degradării precoce, fiind cel mai sensibil țesut la injuria hipoxică. În cazul avorturilor sau nașterilor cu feți morți, evaluarea SNC este extrem de dificilă, rata examinării acestui tip de țesut în condiții mulțumitoare fiind în jur de 20%, în aproximativ 80% din cazuri fiind prezentă o macerare avansată a acestui tip de țesut.

Explorarea prin RMN a fătului expulzat poate fi oferită ca alternativă, dacă autopsia nu este acceptată, însă familia trebuie consiliată asupra limitei metodei, cu atât mai mult cu cât fragmente tisulare nu pot fi obținute, iar date importante pot fi omise. De asemenea, poate fi folosită în cazuri selecționate, complementar evaluării autopsice.

S-a descris o valoare importantă a evaluării RMN a malformațiilor SNC fetal, cu o rată a corelației de aproximativ 60 % între evaluarea RMN și autopsie.

**Obiectivele principale ale studiului au fost:** evaluarea concordanței diagnosticului imagistic prenatal cu rezultatele autopsiei sau evaluării postnatale, în cazul anomaliilor majore ale SNC, evaluarea acurateții diagnosticului ecografic prenatal precoce al anomaliilor SNC, evaluarea eficienței unui protocol de bază de evaluare, urmărire și consiliere în cazul anomaliilor SNC. De asemenea, ne-am propus evaluarea unor parametri funcționali, precum evaluările psihologice și neurologice postpartum în cazurile în care sarcinile au nu au fost întrerupte.

## **Metoda**

Studiul s-a efectuat în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova, Secția de Obstetrică-Ginecologie I, în cadrul Unității de Diagnostic Antenatal(UDA) în colaborare cu Laboratorul de Anatomie Patologică (LAP), Centrul de Radiologie și Imagistică Medicală, Clinicile de Neonatologie, Pediatrie și Chirurgie Pediatrică, în cadrul aceleiași unități sanitare începând cu data de 01.10.2014, până în data de 30.09.2017. S-au inițiat colaborări cu Laboratorul de Anatomie și cel de Histopatologie ale Universității de Medicină și Farmacie Craiova.

Au fost incluse paciente ce au prezentat malformații majore ale SNC la evaluările ecografice de screening, extinse prin efectuarea neurosonografiei. Au fost adăugate cazurile care au fost referite unității noastre de către centrele primare și secundare de screening, ce a vizat anomalii majore SNC. Au fost excluse pacientele ce au fost pierdute din urmărire pe perioada studiului și cele ce au refuzat participarea la acest studiu.

În cadrul studiului au existat două modele evolutive în funcție de diagnosticul neurosonografic:

Tipul 1. În cazul malformațiilor SNC considerate majore, depistate în primul trimestru de sarcină și cele depistate în trimestrul II, pacientele au fost consiliate și li s-a oferit posibilitatea întreruperii cursului sarcinii, dacă diagnosticul a fost stabilit până la 24 săptămâni de sarcină (conform legislației în vigoare). Feții cu malformații SNC obținuți din avorturi terapeutice, împreună cu cei rezultați din avorturi spontane, decese intrauterine sau postnatale pe perioada studiului, au fost supuși, după caz, examinării imagistice complementare (CT, RMN, Rx) și ulterior autopsiei, cu scopul confirmării diagnosticului ultrasonografic.

Examenul anatomo-patologic fost efectuat la toate aceste cazuri. În cazuri selecționate, a fost necesară izolarea creierului fetal pentru a evalua în cât mai bune condiții acest tip de țesut.

Rezultatele obținute au putut fi încadrate în următoarele categorii:

- Corelație completă între ecografie și autopsie (CT)
- Autopsia a relevat anomalii ce nu au fost descrise ecografic (A+)
- Anomalii ce nu au fost confirmate de rezultatul anatomo-patologic (E+)

Tipul 2. Nou născuții diagnosticați antepartum tardiv, după 24 săptămâni și cei la care întreruperea cursului sarcinii a fost declinată, au fost monitorizați prenatal până la naștere și investigați postnatal printr-un protocol de evaluare psihologic și neurologic. S-au efectuat investigații imagistice CT, RMN după caz.

### **Rezultate si discuții**

Au fost evaluate 3250 paciente. Structura lotului a reprezentat o sursă importantă de cazuri, ce au îndeplinit criteriile de includere în studiul nostru, cazuri selectate din populații screenate în centrele primare și secundare fiind referite centrului nostru. 185 au prezentat anomalii ale SNC, de diferite grade, ce au fost descrise în cadrul examenului ecografic, 60 dintre acestea fiind considerate majore. Criterii de excludere au fost aplicate la 11 dintre acestea, în final fiind recrutate 49 cazuri. Distribuția anomaliilor majore SNC incluse este descrisă în Tabelul 1.

Rata anomaliilor majore ale SNC a reprezentat 1,84% din totalul lotului studiat. Dacă luăm în considerare doar anomaliile ce au intrat în studiu prin examinări cu caracter de screening (12 cazuri), atunci **rata anomaliilor majore** în populația studiată a fost de 0,36%. Prin comparație, în literatură sunt raportate incidențe similare ale anomaliilor majore ale SNC, fiind cuprinse între 0,31% și 0,9%. Procentul de malformațiilor majore din totalul anomaliilor SNC a fost de 32,4%.

**Rata de paciente pierdute din studiu / urmărire** a fost de 18,3%, ceea ce reprezintă o rată înaltă, dar justificată prin caracteristicile populaționale ale lotului nostru.

**Diagnosticul precoce al anomaliilor**, în cadrul vârstei legale pentru avortul terapeutic, a fost realizat în 75,5% din cazuri. Astfel, un număr important de anomalii SNC nu a beneficiat de diagnostic în timp util (12 cazuri), deși 75% dintre acestea puteau fi descoperite înainte de 24 de săptămâni.

**Întreruperea cursului sarcinii** a fost propusă și acceptată / practică în aproape două treimi din cazuri (63%). Dintre acestea, în 5 cazuri (10,2%) s-a realizat întreruperea

chirurgicală, prin curetaj uterin, autopsia fetală pentru confirmarea anomaliilor structurale a fiind imposibil de practicat.

**Tabelul 1. Distribuția anomaliilor SNC majore în studiu**

<b>Tipul anomaliilor SNC</b>	<b>Numărul</b>	<b>Asociate cu alte anomalii SNC</b>	<b>Asocieri cu anomalii altele decât SNC.</b>	<b>Asocieri genetice confirmate</b>
<b>Defecte de tub neural</b>	19	1	3	1
<b>Defecte ale fosei cerebrale posterioare</b>	10	7	5	2
<b>Agenezie (sau hipoplazie) de corp calos</b>	7	4	3	0
<b>Hidrocefalie</b>	5	3	1	0
<b>Chist cerebral</b>	4	1	1	1
<b>Microcefalie</b>	2	2	1	0
<b>Chisturi plexuri coroide</b>	1	0	1	1
<b>Holoprozencefalie</b>	4	0	3	3
<b>Sintelencefalie</b>	1	0	0	0
<b>Porencefalie</b>	1	0	0	0
<b>Schizencefalie</b>	1	0	0	0
<b>Teratom sacro-coccigian</b>	1	0	0	0
<b>Lisencefalie</b>	1	1	1	0
<b>Cavum septi pellucidi ecogen</b>	1	0	0	0
<b>Anevrism al venei lui Galen</b>	1	0	0	0
<b>Hemoragie cerebrală masivă</b>	1	0	0	0

Referitor la **decesul fetal**, în 5 cazuri, au fost analizați feți ce au decedat intrauterin, iar în 7 cazuri feți decedați peripartum (total 12 cazuri – 25% din totalul lotului anomaliilor majore SNC). Aceste cazuri, reflectă gravitatea acestor anomalii și impactul acestora asupra evoluției fetale.

În 14% din cazuri, **întreruperea cursului sarcinii nu a fost practică sau nu s-a produs spontan** până la naștere. Evoluția acestora a fost urmărită și confirmarea diagnosticului prenatal s-a realizat prin alte metode. Aportul imagisticii complementare a fost unul limitat în toate cazurile, fără a aduce informații adiționale importante, însă a reprezentat confirmarea diagnosticului ecografic postpartum, la un interval variabil de la naștere

În mai mult de un sfert din cazurile **investigate genetic** (28%), au fost diagnosticate aneuploidii, iar cea mai frecventă anomalie genetică a fost trisomia 18. Un aspect interesant este legat de holoproencefalie, care a asociat în 3 din cele 5 cazuri trisomie 18 și în niciun caz nu a fost întâlnită trisomia 13.

În studiul nostru, asocierea anomaliilor majore ale SNC cu anomalii ale altor sisteme a fost întâlnită în peste o treime din cazuri (34,6%). Aceasta rată trădează afectarea structurală multisistemică ce sugerează o anomalie de natură genetică în multe dintre aceste cazuri, investigația genetică fiind o explorare complementară mandatorie, iar disponibilitatea acesteia are un rol deosebit de important în consiliere.

Cel mai frecvent tip de anomalii structurale ale SNC a fost reprezentat de **defectele de tub neural** 39%, dintre care o cincime au fost cefalocele, iar restul, în proporții egale anencefalie/acranie și spina bifida aperta/rahischizis. DTN prezintă expresie fenotipică și ecografică importantă în majoritatea cazurilor, acestea fiind ușor de recunoscut. De asemenea, acestea au reprezentat și marea majoritate a anomaliilor diagnosticate în primul trimestru de sarcină - trei sferturi dintre acestea (75%). Literatura de specialitate descrie rata defectelor de tub neural ca fiind cele mai frecvente anomalii în populație, cu o prevalență între 0,5 și până la 10/1000 sarcini, în studiul nostru aceasta grupă de anomalii fiind, de asemenea, foarte bine reprezentată numeric.

**Anomalii ale corpului calos** au fost descrise într-o șeptime din cazuri (14,2%): hipoplazia într-un caz, agenezie parțială într-un caz, iar în 5 cazuri agenezie totală. Incidența în populația lotului de studiu a fost de 2,1 la 1000 de cazuri. În studii recente, se situează în jurul raportului de 1 la 4000 de nașteri. O explicație pentru incidența crescută în studiul nostru este aceea că majoritatea anomaliilor majore ale SNC au fost incluse după o filtrare

populațională în prealabil, în centre primare sau secundare, așadar, raportarea la populația examinată este orientativă, supraapreciată.

**Defecte majore ale fosei cerebrale** posterioare au fost prezente într-o cincime (20,4%) din totalul anomaliilor SNC majore incluse în studiu. Incidența în populația lotului a fost de 3 la 1000 de cazuri, ce reprezintă o incidență crescută. Asocierea defectelor de fosă posterioară, în special malformația Dandy-Walker, a fost întâlnită în multe rânduri cu anomaliile de formare ale corpului calos. Și în studiul nostru, această situație a fost întâlnită în 2 cazuri: unul de hipoplazie vermiană, iar celălalt - chist Blake.

**Sindromul de bandă amniotică (SBA)** poate cauza malformații de la ușoare până la foarte severe, incompatibile cu viață. Prevalența acestei entități a fost raportată 0,89 la 10000 de nașteri. În studiul nostru au existat 3 cazuri diagnosticate intrauterin cu SBA, toate cele trei cazuri asociind defecte cranio-faciale importante. Acestea au fost diagnosticate înainte de 24 săptămâni și sarcinile au fost finalizate prin avort terapeutic. Incidența a fost de 1 la 1000 de cazuri, mult superioară celei descrise în literatură.

Pe parcursul studiului am întâlnit și câteva cazuri dificil de consiliat / manageriat. Spre exemplu, un caz de **CSP ecogen** (aspect ce nu a fost descris pe scara largă în literatură) a fost investigat extensiv, cu evaluarea RMN a integrității cerebrale și stabilirea relațiilor normale ale corpului calos, cunoscută fiind relația strânsă de dezvoltare a celor două formațiuni anatomice. Mai mult, evaluarea tracturilor axonale transversale, ce unesc cele două emisfere cerebrale și formează corpul calos, a putut fi posibilă prin tehnici speciale ale RMN, respectiv tractografie.

Un alt caz complex și dificil de condus a fost reprezentat prezența unui **teratom sacrococcigian** la o sarcină gemelară, bicorială, biamniotică, examinată pentru prima dată în sarcină la 20 săptămâni VG. Cazul a asociat o malformație fetală majoră a primului făt cu deces fetal intrauterin, respectiv teratomul sacrococcigian, cu o malformație fetală minoră a fătului B - picior strâmb congenital bilateral. Aceasta asociere obligă la recomandarea de a efectua analiza genetică a sarcinii, care a fost propusă, dar declinată de către pacientă. Continuarea sarcinii a fost posibilă, după efectuarea analizelor standard, ce au vizat factori inflamatori și infecțioși locali, dar și sistemici ce nu au avut valori patologice. Nașterea asincronă a dat un caracter particular cazului, primul făt, mort fiind expulzat la 29 săptămâni VG, urmată de ligaturarea cordonului ombilical și prelungirea cursului sarcinii încă 11 zile până la nașterea fătului II, ce a avut o evoluție favorabilă și a beneficiat de tratament ortopedic postpartum. Anomalia structurală descrisă ecografic, încă din trimestrul II, a fost confirmată autopsic.

## **Eficiența detecției ecografice a anomaliilor structurale majore ale SNC în cursul primului trimestru de sarcină**

Rata de detecție a anomaliilor majore SNC s-a situat la 81,25%, date care confirmă studiul din literatura anterioară, unde s-a practicat sistematic o evaluare morfologică detaliată precoce. Analiza comparativă a datelor obținute în studii desfășurate în primul trimestru și ulterior în sarcină, arată rate de detecție comparabile, chiar superioare în unele studii. Acest fapt se explică prin faptul că, pe de o parte, anomaliile SNC majore frecvente și care comportă un grad important de gravitate, precum defectele de tub neural și holoprozencefalia, sunt depistabile precoce, iar pe de altă parte, anomaliile care nu pot fi diagnosticate în primul trimestru, deoarece structurile respective nu sunt suficient de dezvoltate, precum anomaliile corpului calos sau defectele de fosă posterioară, sunt frecvent ratate chiar și tardiv în sarcină.

În studiul nostru, un alt aspect deosebit de important privitor la diagnosticul precoce al anomaliilor SNC, este rata nulă de rezultate fals pozitive, însemnând faptul că, în toate cazurile unde autopsia a putut fi realizată, anomaliile suspectate ecografic au putut fi confirmate. Acest fapt aduce un argument în plus pentru consilierea cuplurilor și evaluarea precoce a SNC, în sensul că pericolul întreruperii unor sarcini neafectate și inducerea unei anxietăți nejustificate cuplurilor sunt neglijabile. Specificitatea și valoarea predictiv pozitivă au înregistrat valori de 100%, iar valoarea predictiv negativă a fost 99,81%, cu o rată de rezultate fals negative de 18,75%.

## **Analiza anomaliilor structurale majore ale SNC depistate în trimestrul II înainte de 24 săptămâni VG**

Trimestrul II oferă posibilitatea depistării anomaliilor structurale ce nu pot fi depistate precoce, mai ales în cazul SNC, unde dezvoltarea acestui sistem continuă într-un ritm alert și cu multe transformări morfologice până după mijlocul trimestrului II, de multe ori suspiciunea precoce a unei formări deficitare a SNC necesitând confirmare după această VG. În cadrul acestui grup, considerăm că în aproape o treime din cazuri (30,7%), tipul anomaliilor structurale aveau o expresie ecografică precoce, iar diagnosticul ar fi putut fi stabilit încă din primul trimestru de sarcină, dacă pacientele ar fi beneficiat de această examinare. Cea mai mare parte a acestor anomalii a fost reprezentată de defecte de tub neural, urmate de holoprozencefalie lobară (posibil diagnosticabilă în primul trimestru de sarcină).

Și pentru acest tip de evaluare am realizat un studiu de **eficiență și acuratețe** a examinării ecografice, luând în considerare cazurile depistate în această perioadă de sarcină,

care au fost ulterior confirmate prin autopsie și monitorizare pre- și postnatală. Datele au arătat că acest tip de examinare performează superior, comparativ cu evaluarea de prim trimestru: sensibilitatea metodei a fost de 89,29%, nu au fost înregistrate rezultate fals pozitive, specificitatea și valoarea predictiv-positivă au înregistrat valori de 100%, iar valoarea predictiv-negativă constatată a fost de 99,79%. Per global, acuratețea tehnicii a fost una foarte bună, 99,79%.

### **Analiza anomaliilor structurale majore ale SNC depistate în trimestrul II și III după 24 săptămâni VG**

Anomaliile SNC, care au fost diagnosticate tardiv sunt, în mare parte, cazuri ce s-au prezentat pentru prima dată în sarcină la o evaluare Obstetricală. Consideram ca o parte importantă - o treime a anomaliilor descrise ar fi putut fi diagnosticate în primul trimestru de sarcină, iar aproape o jumătate (41,66%) ar fi putut fi diagnosticate la evaluarea structurală din trimestrul al II-lea.

Este recunoscut faptul că, în cursul evoluției fetale, agresiuni, dezvoltarea unor formațiuni tumorale sau incidente acute nepredictibile pot apărea la orice VG. Astfel, în acest grup de sarcini studiate au existat și cazuri evaluate anterior, fără aspecte structurale anormale decelabile, dar diagnosticate tardiv cu hemoragie masivă intracraniană sau chisturi periventriculare cerebrale bilateral.

### **Autopsia fetală**

Numeroase studii recente deplâng rata redusă de autopsii fetale și în continuă scădere din societatea occidentală, mai ales datorită acceptabilității reduse din partea cuplurilor. Acest fapt nu reprezintă o problemă în România, datorită legislației cu privire la indicațiile autopsiei. Cu toate acestea, rata de autopsii a fost de doar 77,5% din totalul cazurilor, datorită unor alți factori consacrați care influențează disponibilitatea produsului de concepție pentru autopsie.

Spre exemplu, 41% din cazurile diagnosticate în primul trimestru cu anomalii SNC majore, au solicitat întreruperea chirurgicală a sarcinii, rezultând astfel un produs de chiuretaj complet inadecvat evaluării autopsice. Acest fapt este nedorit, din mai multe motive. Evident, imposibilitatea efectuării autopsiei la aceste cazuri împiedică auditarea evaluării morfologice precoce, de prim trimestru. Un alt motiv este unul medical, fiind recunoscut faptul că, în comparație cu avortul medicamentos, evacuarea d'emblée, prin dilatația brutală și chiuretajul sistematic al cavității uterine presupune riscuri suplimentare pentru fertilitatea ulterioară, precum incompetența cervico-istmică și sinechiile uterine reziduale.

Un alt impediment important a fost reprezentat de autoliza țesutului cerebral (8,1% din totalul anomaliilor SNC depistate), remarcată mai ales în cazurile de deces fetal intrauterin sau peripartum.

În studiul nostru, **concordanța totală** dintre examenul ecografic și autopsie în cazurile cu anomalii SNC a fost de 84%. În cazurile în care **creierul fetal a fost izolat** și studiat anatomo-patologic, concordanța a fost completă la 90,9% din cazuri. Într-un singur caz, autopsia a completat tabloul malformativ cu diastematomieli, la un făt cu DTN și anomalie Arnold Chiari tip III. Expresia clinică a acestei anomalii suplimentar detectate este semnificativă, specifică, variabilă și poate ajunge la deficiente motorii sau tulburări vegetative severe. Din aceste considerente a fost considerată, prin design-ul studiului nostru, o informație suplimentară valoroasă. Acest fapt reprezintă un argument pentru care considerăm importantă fixarea separată a piesei cerebro-medulare și respectarea pe cât se poate de extinsă a marginilor de disecție la nivelul măduvei spinării, tehnică ce poate conduce la diagnostice adiționale semnificative, cu un prognostic suplimentar nefavorabil.

În 5,2% **autopsia a adus informații în plus față de diagnosticul imagistic prenatal.**

În 4 cazuri (10,5%), am considerat că **ecografia a adus informații suplimentare** față de autopsie. În majoritatea acestor cazuri, autoliza marcată a țesutului cerebral a făcut imposibilă autopsia, iar într-un caz de anevrism al venei lui Galen cu sunt arterio-venos important, evidențiat ecografic între artera cerebrală medie și vena prozencefalică mediană (Markowski), autopsia a eșuat în evidențierea șuntului arterio-venos (Figura 28).

Confirmarea diagnosticului principal al anomaliei SNC majore a fost posibilă în 92,16%, ceea ce se aliniază cu ratele de confirmare comunicate recent, care recunosc progresul tehnicilor imagistice și autopsice.

În cadrul studiului, au fost indicate și realizate metode complementare de confirmare a diagnosticului ecografic: **Ecografia transfontanelară**, la cazurile de anomalii structurale majore ale SNC cerebrale continuate până la naștere, a confirmat aspectele detectate prenatal. **Rezonanța magnetică nucleară (RMN)** a confirmat aspectele ecografice detectate și a adus date suplimentare importante pentru consiliere - cum poate fi observat din descrierea cazului cu CSP ecogen. **Computer tomografia** și-a dovedit capacitatea de a reprezenta o alternativă cu caracter complementar pentru diagnostic. În cazurile indicate, și-a îndeplinit rolul de a confirma postabortum aspectele anormale ecografice descrise, la cazuri unde autopsia ar fi avut posibile dificultăți - cum se poate observa în cazul de rahischizis diagnosticat precoce.

## Concluzii

Efectuarea studiului într-un centru de diagnostic prenatal regional, respectiv într-un spital terțiar, a reprezentat punctul cheie în recrutarea unui număr mare de cazuri de anomalii SNC și asigurarea unei palete largi de tipare malformative. Pe de alta parte, aderența scăzută la programele de screening și pierderea din urmărire a pacienților reprezintă factori importanți în omiterea depistării precoce a anomaliilor structurale. O cauză definitivă a acestei complianțe reduse este reprezentată de implementarea deficitară a programelor naționale gratuite de screening ce vizează acest tip de investigații.

Profilaxia anomaliilor SNC și reducerea prevalenței poate fi posibilă prin programe naționale ce vizează administrarea acidului folic pe scară largă pentru prevenția defectelor de tub neural, o incidență mai mare a acestui tip de defecte întâlnindu-se, în studiul nostru, predominant în grupul provenit din mediul rural, cunoscut fiind faptul că, în acest grup, asistența medicală, informarea și consilierea sunt deficitare.

Timing-ul evaluărilor structurale fetale este important, iar screeningul devine eficient dacă se oferă minim o examinare în primul trimestru de sarcină (cu atât mai mult cu cât se suprapune cu evaluarea pentru calculul de risc genetic) și o a doua în trimestrul II, la intervalul 18 – 22 săptămâni VG. În studiul nostru, o mare parte a anomaliilor structurale majore ale SNC a fost depistată tardiv, după 24 săptămâni VG, perioadă ce nu poate oferi opțiunea întreruperii sarcinii, cauza acestei depistări tardive fiind prezentarea întârziată a pacienților în vederea evaluării structurale. Evaluarea în trimestrul III are importanță în detecția anomaliilor dobândite, cu debut tardiv, însă acestea au o incidență redusă, iar studii internaționale nu au obținut un raport favorabil cost - eficiență pentru evaluarea structurală de rutină în trimestrul al III-lea, per global sau cu privire la SNC.

Diagnosticul anomaliilor structurale majore ale SNC în primul trimestru de sarcină este foarte important, deoarece sunt depistate cele mai severe dintre acestea și cu prevalența cea mai importantă, iar întreruperea cursului sarcinii precoce presupune riscuri net inferioare comparativ cu trimestrul II. În schimb, diagnosticul în primul trimestru, nu îl substituie pe cel de trimestru II datorită insuficienței dezvoltării structurale a SNC, ce continuă până după 20 săptămâni VG.

Identificarea unor anomalii structurale ale SNC impune consiliere genetică, iar sfatul genetic devine obligatoriu în momentul diagnosticării defectelor multiple (asociate cu alte defecte ale SNC sau ale altor sisteme / organe). Cuplul trebuie să fie bine informat înainte de a

lua o decizie în ceea ce privește evoluția sarcinii. Diagnosticul prenatal, evaluarea prognosticului și consilierea cuplului presupune antrenarea mai multor specialități: Obstetrică, Genetică medicală, Neonatologie, Chirurgie pediatrică, Fetopatologie, Neurologie infantilă, Cardiologie infantilă, etc.

Anomaliile SNC reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, cu implicarea multor domenii: medical, social, economic. Depistarea acestora și evaluarea prognosticului reprezintă un element cheie în consilierea cuplului. Evaluarea structurală extensivă, sistemică a fătului și anexelor fetale poate schimba prognosticul sau atitudinea ulterioară, așadar prezintă de asemenea o deosebită importanță.

Confirmarea printr-o altă metodă (autopsie, CT, RMN, testări genetice, etc.) a diagnosticului prenatal, conferă încredere și întărește rolul ecografiei în diagnosticul prenatal. Mai mult, poate aduce informații suplimentare și chiar schimba prognosticul sarcinii actuale sau modifică rata de recurență la o sarcină ulterioară.

Autopsia fetală își găsește rolul și în aspectele medico-legale, ce oferă o evaluare amănunțită, palpabilă și cu artefacte minime comparativ cu tehnicile imagistice. Necesitatea specialiștilor fetopatologi în centrele regionale devine mandatorie, deoarece, odată cu progresul diagnosticului prenatal, confirmarea autopsică devine din ce în ce mai importantă.

La cazurile în care diagnosticul unui defect major al SNC a fost stabilit prenatal, iar întreruperea cursului sarcinii nu a fost practică și sarcina a continuat până la nașterea unui făt viu, evoluția postnatală este importantă să fie urmărită în primii ani de viață, dar și tardiv, pentru a stabili gradul afectării neuro-psihiatrice.

Necesitatea realizării unui centru regional de diagnostic antenatal multidisciplinar, format din experți în ecografie, imagistică (RMN, CT, Rx), fetopatologi, geneticieni, chirurghi pediatrii, este importantă în fiecare regiune.

Înființarea bazelor de date naționale ce vizează diagnosticele și evoluția cazurilor este, de asemenea, un aspect important pentru realizarea unei centralizări, stabilirea unor indici demografici în relație cu anomaliile SNC diagnosticate, stabilirea sau modificarea unor politici de sănătate populațională, dar și pentru consilierea ulterioară a cuplurilor, având la dispoziție date statistice pe loturi cât mai mari de pacienți.

**Cuvinte cheie:** *diagnostic prenatal, malformații, sistem nervos central, fetopatologie, autopsie fetală, genetică.*