

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

***POSIBILITĂȚI ȘI LIMITE ÎN DIAGNOSTICUL
PATOLOGIEI MALFORMATIVE EMBRIO-FETALE***

**DOCTORAND
DR. CARMEN MARIANA SYLVIA ROȘCA**

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC
PROF. DR. TRAIAN REBEDEA**

**BUCUREȘTI
2007**

CUPRINS

PARTEA GENERALA (STADIUL CUNOAȘTERII)

I.	Introducere	1
II.	Clasificarea malformațiilor și a sindroamelor clinice malformative.....	2
	1. Malformații cranio-faciale	4
	2. Malformațiile extremităților.....	8
	3. Sindroame malformative pulmonare.....	11
	4. Malformații cardiovasculare.....	14
	5. Malformații cerebrale.....	17
	6. Malformații ale tubului digestiv și ale anexelor.....	21
	7. Malformații ale aparatului reno-urinar.....	24
	8. Malformații ale aparatului genital.....	26
III.	Screeningul și diagnosticul prenatal al malformațiilor congenitale.....	30
	1. Marker de trimestrul I.....	31
	2. Marker de trimestru II.....	34
	3. Screeningul integrat de trimestru I și II.....	35
IV.	Ecografia și detecția precoce a anomaliilor fetale.....	36
	1. Detecția ecografică a anomaliilor sistemului nervos central.....	37
	1.1. Defectele de tub neural.....	37
	1.2. Alte malformații cranio-cerebrale.....	41
	2. Rolul ecografiei în depistarea anomaliilor cardiace.....	43
	2.1. Aspecte ecografice ale cordului normal.....	44
	2.2. Hipoplazia inimii stângi.....	45
	2.3. Defectul septal ventricular.....	45
	2.4. Persistența trunchiului arterial.....	46
	2.5. Transpoziția completă a marilor vase.....	47
	2.6. Ventriculul drept cu dublă ieșire.....	48
	2.7. Tetralogia Fallot.....	48

V.	Rolul ecografiei în depistarea anomaliilor cromozomiale....	50
1.	Anomalii cutanate.....	51
2.	Anomalii cerebrale.....	53
3.	Anomalii faciale.....	55
3.	Anomalii intratoracice.....	56
5.	Anomalii ale tractului gastrointestinal	
6.	Anomalii ale tractului urinar.....	61
7.	Anomalii scheletice.....	62
VI.	Screeningul anomaliilor fetale – markerii serici materni....	64
1.	Alfa – fetoproteina (AFP).....	64
2.	Beta – hCG.	66
3.	Estriolul neconjugat (uE3).....	67
4.	Triplul test.....	68
5.	Afecțiuni ce pot fi detectate cu ajutorul triplului screening seric matern.....	70
6.	Teste de screening adiționale.....	72
7.	Teste de screening adiționale.....	72
VII.	Amniocenteza și biopsia vilozităților coriale.....	73
PARTEA SPECIALĂ (CONTRIBUȚII PERSONALE)		
VIII.	Material și metode.....	78
IX.	Rezultate și discuții.....	128
1.	Mijloacele de screening și mijloacele de diagnostic.....	147
2.	Screeningul și diagnosticul prenatal al malformațiilor embrio-fetale – markeri serici materni și amniocenteza.	151
3.	Detecția ecografică a malformațiilor embrio-fetale.....	160
X.	Concluzii.....	184
XI.	Bibliografie.....	186

I. Introducere

La începutul tezei mele de disertație, am pornit de la ideea de a contura un posibil ghid de diagnostic prenatal, dar și de conduită medicală în domeniul atât de vast și de dificil al malformațiilor embriofetale.

Obiectivul lucrării mele de disertație a fost acela de a depista clinic și paraclinic eventualele malformații embrio-fetale. În acest scop, am utilizat ecograful clinicii de Obstetrică-Ginecologie al Spitalului Universitar de Urgență București și rezultatele obținute la diverse investigații realizate în laboratoarele din oraș (centre private), în special rezultatele triplului test și ale screeningului TORCH. Am avut în vedere unul din principalele obiective ale obstetricii moderne și anume acela de finalizare a sarcinii la termen prin nașterea unui copil normal genetic și morfologic, cu posibilități normale de dezvoltare.

II. Clasificarea malformațiilor și a sindroamelor clinice malformative

În prezent, nu există o clasificare cuprinzătoare a malformațiilor, din cauza variabilității lor extrem de mari, deși au existat multe încercări în acest sens. Unele dintre criterii interesează forma și structura, altele creșterea, numărul, poziția organelor, întinderea, gradul de complexitate, etc.

O clasificare cuprinzătoare folosește drept criterii:

- A. În funcție de momentul debut al procesului dismorfo genetic, malformațiile pot fi:
- Gametopatii secundare unei mutații genice sau unei aberații cromozomiale: sindrom Down, sindrom Edwards, sindrom "cri du chat"
 - Embriopatiile se dezvoltă prin interferarea unui factor teratogen cu procesul normal de creștere și dezvoltare în primele trei luni de viață intrauterină
 - Fetopatiile pot prezenta și ele malformații și sindroame malformative, dar într-o proporție mult mai redusă – cele consecutive sifilisului congenital sau bolii bridelor amniotice

- Malformații cu debut postnatal: anumite organe nu sunt complet dezvoltate la naștere și sunt susceptibile la dismorfo genezii postnatale.

B. Clasificarea morfologică:

1. Malformații duble: reprezintă duplicații embrionare

- a) Malformații duble libere sunt rare, exceptând situația normală de gemelaritate – Acardius. El poate să semene cu un făt normal, sau se poate prezenta ca o masă amorfă (Acardius amorphus). Holocardius este un monstru caracterizat prin absența porțiunii caudale (H. acormus) sau craniale (H. acephalus).
- b) Malformațiile duble unite sunt de două tipuri:
 - asimetrice (malformații duble parazitare). Unul din cei doi gemeni este întotdeauna dezvoltat inegal și pot fi uniți în porțiunea cranială sau caudală.
 - simetrice, incomplete: dicephalus (un singur corp și două capete)
 - simetrice, complete: gemeni siamezi.

2. Malformații unice:

- a) Prin anomalii de formare a țesuturilor și organelor:
 - Absența completă/parțială a unui organ sau a unei părți a corpului: agenezie, atrezie, aplazie; disgenezia, hipoplazia, stenoza, chiste, diverticule
 - Excesul de formare: hiperplazie (polidactilie), organe supranumerare (rinichi supranumerar),duplicație (duplicația ureterală, uter bicorn)
 - Deficite de coalescență
 - Lipsa de fuziune (cheilopalatoschizis)
 - Fuziuni anormale (ciclopie, rinichi în potcoavă)
- b) Modificări ale mișcării țesuturilor embrionare
 - Heterotopii și ectopii (hamartoame, rinichi pelvin, criptorhidie)
 - Erori de rotație, formă și poziție (situs inversus, picior strâmb congenital)
- c) Persistența structurilor fetale (chiste branchiale, imperforația anală).

C. Clasificarea anatomică respectă criteriul anatomic al aparatelor și sistemelor.

III. Screeningul și diagnosticul prenatal al malformațiilor congenitale

1. Markeri de trimestrul I

1.1. Markeri ecografici

1.1.1. Translucența nucală: translucența nucală mărită a fost asociată unui risc crescut de aneuploidii, anomalii genetice și anatomice. Translucența mărită, atunci când măsurarea se face între săptămânile 9 – 14 de gestație, reprezintă principalul marker pentru sindrom Down.. Posibile alte etiologii includ insuficiența cardiacă, secundară unor malformații structurale, anomalii ale matricei extracelulare sau dezvoltare limfatică anormală. Poate fi întâlnită și în alte anomalii cromozomiale, cum sunt trisomia 18 și sindromul Turner.

1.1.2. Markeri ecografici noi

- a) **Osul nazal:** evaluarea ecografică a osului nazal folosită ca marker de detecție a sindromului Down a fost descrisă prima dată de Cicero și colab. Totuși, studiile privind semnificația absenței osului nazal au fost făcute până în prezent doar în populații preselectate, cu risc crescut pentru sindrom Down și rezultatele lor trebuie verificate în studii pe populația generală. În plus, examinarea osului nazal este dificilă din punct de vedere tehnic, chiar și pentru ecografiști antrenați în măsurarea translucenței.
- b) **Velocimetria ductului venos:** absența sau inversarea fluxului pe ductul venos în timpul contracției atriale este considerată anormală și a fost sugerată utilizarea ei drept marker pentru aneuploidie.

1.2. Markeri serologici: proteina plasmatică A asociată sarcinii – PAPP – A și beta-hCG (hormonul corio gonadotropinei umane)

1.3. Screeningul combinat, ecografic și seric de trimestru I

Cea mai eficientă metodă de screening a aneuploidiilor în trimestrul I de sarcină constă în combinarea următorilor markeri: vârsta maternă, translucența nucală și markerii serici PAPP-A și beta-hCG.

2. Markeri de trimestru II

2.1. Ecografia de trimestru II

La momentul realizării ecografiei morfologice, orice anomalie structurală fetală majoră (defect cardiac, omfalocel, hernie diafragmatică, atrezie esofagiană sau duodenală, holoprozencefalia, meningomielocel) reprezintă o indicație promptă pentru consultul unui specialist genetician, întrucât aceste anomalii sunt asociate deseori trisomiilor. Diagnosticul invaziv prenatal ar trebui indicat în toate aceste situații. În plus față de aceste anomalii structurale majore, ecografia de trimestru II poate detecta markeri minori pentru aneuploidie.

2.2. Markeri serici de trimestru II

Acești markeri includ AFP (alfa-fetoproteina), hCG (hormonul corionic gonadotrop), estriolul neconjugat (uE3) și inhibina A. Perioada optimă de realizare a acestui test de screening este reprezentată de săptămânile 15 – 16.

3. Screeningul integrat de trimestru I și II

3.1. Screeningul integrat complet constă în determinarea: translučenței nuchale și a PAPP – A (în trimestrul I) și AFP, hCG, inhibinei A dimerice și estriolului liber (în trimestrul II)

3.2. Screeningul integrat serologic constă în determinarea PAPP – A (în trimestrul I) și AFP, hCG, inhibinei A dimerice și estriolului liber (în trimestrul II).

IV. Ecografia și detecția precoce a anomaliilor fetale

Screeningul prenatal a debutat odată cu descoperirea de către cercetătorii britanici, la începutul anului 1970, a faptului că defectele de tub neural (anencefalia, spina bifida și encefalocelul) sunt asociate cu creșterea concentrației de alfa-fetoproteină (AFP) în lichidul amniotic și serul matern. Ulterior, un nivel crescut de AFP a fost observat și în alte defecte, ca cele ale tractului urinar și ale peretelui abdominal anterior. În 1984, un nivel redus al AFP seric matern a fost utilizat drept test screening pentru

sindromul Down. Creșterea sensibilității detecției trisomiilor a crescut odată cu determinarea în paralel a estriolului matern și a gonadotrofinei corionice.

Mai târziu, s-a constatat prezența dismorfiilor ce pot fi depistate ecografic, motiv pentru care markerilor serici li s-au adăugat markeri ecografici. Ultrasonografia a devenit rapid o modalitate foarte utilă și cu răspândire extrem de largă în screeningul prenatal. După standardele stabilite de American College of Radiology, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) și American Institute of Ultrasound in Medicine, practica de rutină constă în realizarea unei ecografii detaliate pentru identificarea anatomiei fetale și a structurilor adiacente, tuturor gravidelor între săptămânile 18 – 20 de gestație. Descoperirea izolată a unui chist de plex coroid, intestin hiperecogenic sau pielectazie sub 4mm, la un făt cu ceilalți parametri în limite normale este considerată normală. Totuși, dacă aceste descoperiri ecografice se însoțesc de alte anomalii sonografice (defecte cardiace congenitale, oligohidramnios sau întârziere de creștere intrauterină), sunt necesare investigații ulterioare sau monitorizare strictă și atentă pentru eventuale complicații perinatale. Acuratețea ecografiei în depistarea anomaliilor congenitale este în corelație directă cu tipul de anomalie și cu organul sau sistemul afectat. Cea mai mare sensibilitate o are depistarea anomaliilor gâtului, urmată de depistarea anomaliilor de sistem nervos central și a tractului urogenital. Sensibilitatea cea mai mică este întâlnită în cazul examinării anomaliilor faciale și cardiace.

V. Rolul ecografiei în depistarea anomaliilor cromozomiale

Anomaliile cromozomiale apar cu o frecvență de 0.1 – 0.2% la nou-născuții vii. Trisomia 21 este cea mai frecventă anomalie de cariotip și conduce la retard mental. Semnele ecografice la feții cu sindrom Down sunt reprezentate atât de anomalii sau "markeri" structurali, cât și nonstructurali. Alte aneuploidii ce pot fi detectate ecografic includ trisomia 13, trisomia 18, monosomia X și triploidia. Ecografia de trimestru II poate identifica două tipuri de markeri sugestivi pentru aneuploidie. Prima categorie de markeri este reprezentată de anomaliile structurale fetale majore. A doua categorie este reprezentată de acei markeri, mai puțin caracteristici (markeri minori), dar care pot ridica

suspiciunea de aneuploidie. Acești markeri, deși nepatologici în sine, pot ajuta la screeningul pentru sindromul Down și alte aneuploidii.

VI. Screeningul anomaliilor fetale – markerii serici materni

1. Alfa – fetoproteina (AFP): este o glicoproteină cu greutate moleculară de cca 70.000 daltoni, sintetizată de sacul embrionar, tractul gastrointestinal și ficatul fetal. În anumite situații, cantități anormale de AFP pot intra în serul matern: defecte de tub neural, defecte de perete abdominal anterior, sindromul Turner cu higroma chistică, atrezia intestinală și nefroza congenitală, moartea fetală intrauterină.

2. Beta – hCG. Se pare că un nivel crescut de hCG reprezintă cel mai sensibil marker în detecția trisomiei 21. Un nivel redus de hCG este asociat cu trisomia 18. Nivelul de hCG este normal în defectele de tub neural.

3. Estriolul neconjugat (uE3). uE3 reprezintă o formă de estrogeni sintetizați în cantități mari în timpul sarcinii. Ca și în cazul AFP, nivele reduse de estriol se întâlnesc în anomalii cromozomiale, ca trisomia 21 și 18.

4. Triplul test: pentru detecția anomaliilor congenitale este mai fidel dacă este realizat între săptămânile 16 – 18 de gestație, însă el poate fi realizat din săptămâna 15 până în săptămâna 22. Triplul test nu ar trebui să înlocuiască amniocenteza sau biopsia vilozităților coriale, la paciențele cu risc crescut pentru trisomia 21. Metodele diagnostice care urmează unui rezultat pozitiv obținut la triplul test, sunt indicate în funcție de nivelele serice analitice obținute. Dacă nivelul de AFP este crescut, este indicată examinarea ecografică (dacă aceasta nu a fost deja realizată), pentru confirmarea vârstei gestaționale sau pentru descoperirea eventualelor anomalii fetale. Această examinare, în funcție de rezultate, poate fi urmată de amniocenteză. Întrucât nivelul de AFP este crescut timp îndelungat în defectele tubului neural, repetarea măsurătorii AFP seric matern este uneori realizată înaintea amniocentezei. Dacă retestarea indică prezența trisomiei, amniocenteza cu analiza cromozomială reprezintă următorul pas de screening. Toate trei testele împreună asigură detecția unui procent de 60 – 70% din cazurile cu trisomie 21, cu o rată de realizare a amniocentezei de 5%.

VII. Amniocenteza și biopsia vilozităților coriale

Amniocenteza reprezintă o procedură invazivă diagnostică și/sau terapeutică, ce constă în punșionarea transabdominală realizată sub ghidaj ecografic a cavității amniotice, cu extragere de lichid amniotic. În lichidul amniotic sunt prezente celule fetale, provenite din descuamarea pielii și a mucoaselor tractului urinar și digestiv. Celulele fetale sunt supuse apoi testelor ADN pentru detectarea mutațiilor sau a cultivării, în vederea obținerii de preparate cromozomiale. Se pot efectua, de asemenea, și teste biochimice (AFP și acetilcolinesteraza), care împreună cu ecografia pot diagnostica 90% din defectele tubului neural

Biopsia de trofoblast reprezintă o procedură invazivă, ce datează din 1982. Se efectuează în jurul săptămânii a 10-a de amenoree, moment la care o eventuală întrerupere terapeutică a sarcinii poate fi încă efectuată prin aspirare. Metoda constă în prelevarea unui fragment de trofoblast de la nivelul corionului vililor, ce înconjoară oul, pornind de la caduca bazală.

PARTEA SPECIALA

VIII. Material și metode

În perioada 2000 – 2006, în Clinica de Obstetrică – Ginecologie a Spitalului Universitar de Urgență București, s-au înregistrat 27.431 de nașteri, dintre care 1311 au fost afectate de prezenta unor diferite malformații embrio-fetale. Cazurile respective au făcut obiectul unui studiu retrospectiv, bazat pe documente medicale, ca foi de observație, precum și rezultate obținute la diverse investigații realizate în laboratoarele din oraș (centre private), în special rezultatele triplului test și ale screeningului TORCH (toxoplasmoză, rubella, citomegalovirus, herpes virus). O importanță deosebită revine rezultatelor ultrasonografice, puse la dispoziție de doctorița Adriana Klein (medic specialist radiodiagnostic, competență ecografie generală), imaginile ecografice respective fiind obținute prin utilizarea ecografului clinicii de Obstetrică – Ginecologie a Spitalului Universitar de Urgență București. Am colaborat totodată cu profesorul Mihai Georgescu Brăila, șef clinică II Obstetrică – Ginecologie a Spitalului Clinic de Urgență

numărul I Craiova în privința depistării prenatale a malformațiilor embrio-fetale de tip anencefalie, hidrocefalie, spina bifida, agenezie renală, laparoschizis, cheilognatopaltoschizis, sindrom Down, sindrom Patau, sindrom Edward, sindrom "cri du chat", focomelie, displazie renală polichistică, acondroplazie.

Normalitatea genetică a produsului de concepție reprezintă condiția bazală a succesului sarcinii, iar la nivel filogenetic, condiția menținerii caracteristicilor speciei. Din acest motiv, consider că evaluarea cât mai precoce a calității biologice a fătului este în beneficiul familiei, dar și al societății.

În lotul studiat, procentul malformațiilor fetale ce au impus întreruperea terapeutică a sarcinii sau evacuarea cavității uterine a fost de 4.77% din cazurile studiate. Diagnosticul cât mai precoce al acestor malformații constituie o prioritate și reprezintă apanajul actual al medicinei prenatale, având în vedere implicațiile deosebite medicale, dar și sociale ale nașterii unui făt malformed. Diagnosticul de certitudine al malformațiilor a fost obținut atât clinic (hidramnios, ologoamnios), cât și paraclinic (rezultate triplu test, TORCH, ultrasonografie și amniocenteza).

IX. Rezultate și discuții

Din cele 27431 de sarcini analizate în intervalul 1 ianuarie 2000 – 31 decembrie 2006 în Spitalul Universitar de Urgență București, malformațiile embrio – fetale au fost prezente la un număr de 1311 cazuri. Am observat o creștere anuală evidentă a numărului de malformații embrio-fetale, aceasta fiind cel mai probabil datorată optimizării mijloacelor de investigație prenatală. Gravidele au avut vârste cuprinse între 15 și 47 ani, fiind împărțite pe grupe de vârstă astfel: 15 – 20 de ani: 15.635 (56.99%), 21 – 30 de ani: 2567 (9.35%), 31 – 40 de ani: 6073 (22.13%), > 40 ani: 3156 (11.5%).

Principalele malformații depistate în lotul studiat au fost reprezentate de:

- aberații cromozomiale: 178, din care 133 cazuri de sindrom Down
- defecte de tub neural: 125 (spina bifida, cu mielomeningocel: 73 cazuri și anencefalie: 47 cazuri, encefalocel: 5 cazuri)
- hidrocefalie: 54 cazuri
- ventriculomegalie: 40 de cazuri

- holoprozencefalie: 4 cazuri
- cheilognatopaltoschizis: 28 cazuri
- malformații cardiace: 178 (defecte septale ventriculare: 138 cazuri, defecte septale atriale: 40 cazuri)
- malformații digestive și de perete abdominal 19 (gastroschizis: 5 cazuri, omfalocel: 7 cazuri, atrezie duodenală: 5 cazuri, formațiuni chistice abdominale: 2 cazuri)
- malformații renale: 65 (agenezie renală: 9 cazuri, displazie polichistică renală: 38 cazuri, ureterohidronefroza: 18 cazuri)
- malformații pulmonare: formațiuni chistice pulmonare: 5 cazuri
- malformații ale degetelor: 10 (polidactilie: 7 cazuri și sindactilie: 3 cazuri)
- alte malformații: 101
- malformații asociate: 509.
 - mielomeningocel cu hidrocefalie – sindrom Arnold – Chiari
 - spina bifida cu ventriculomegalie și absența cisternei magna
 - encefalocel, displazie renală polichistică bilaterală, polidactilie – sindrom Meckel – Gruber
 - complex Dandy – Walker: agenezie vermis cerebelos, cu megacisterna magna
 - trisomie 21 și agenezie de corp calos
 - despicătura labiopalatină și defect septal ventricular
 - despicătura labiopalatină, anomalii ale membrelor, malformații genito-urinare
 - despicătura labiopalatină, anomalii ale membrelor, gastroschizis
 - despicătura labiopalatină, holoprozencefalie
 - hernie diafragmatică, trisomie 21
 - defect septal atrial, defect septal ventricular, microcefalie
 - omfalocel, polihidramnios
 - omfalocel, defect septal atrial, defect septal ventricular
 - omfalocel, picior strâmb congenital, mielomeningocel
 - displazie renală polichistică, trisomie 13

Un procent de 2.57% din cazurile studiate s-au născut la termen, prezentând o serie de malformații ce nu au fost depistate sau au fost neglijate din motive personale ale pacientelor care nu au efectuat consultația prenatală.

Cele 1311 cazuri de malformații embrio-fetale au fost împărțite în două loturi:

- lotul A: în care diagnosticul de malformație a fost stabilit după naștere/avort – 561 de cazuri
- lotul B: în care diagnosticul a fost stabilit înainte de naștere sau de realizarea avortului terapeutic – 750 de cazuri.

În lotul A, în care diagnosticul a fost stabilit după naștere sau avort spontan, am observat o frecvență mai mare a malformațiilor la grupa de vârstă 15 – 20 de ani (272 de cazuri, corespunzând unui procent de 49%), posibil datorită educației medicale deficitare a pacientelor aparținând acestei grupe de vârste.

În cel de-al doilea lot, unde diagnosticul a fost stabilit înainte de naștere sau avort terapeutic malformațiile sunt întâlnite cu precădere la grupa de vârstă 31 – 40 de ani (452 de cazuri, corespunzând unui procent de 60%). Frecvența mai mare a malformațiilor în această categorie ar putea fi explicată pe de o parte datorită aplicării mai frecvente a mijloacelor de screening la pacientele > 31 de ani, iar pe de altă parte datorită unei maturități și educații medicale diferite a acestor paciente.

Am observat o frecvență mai mare de apariție a malformațiilor de sistem nervos central în lotul B (154 de cazuri) comparativ cu lotul A (69 de cazuri). Aceasta se poate explica prin faptul că malformațiile sistemului nervos central sunt ușor de diagnosticat imagistic, utilizând ultrasonografia de sarcină.

Pe de altă parte, multe din defectele cardiace scapă diagnosticului prenatal ecografic, lucru reflectat într-o frecvență mai mare a malformațiilor cardiace fetale în lotul A (125 de cazuri), diagnosticate postabortum sau postnatal, față de lotul B (53 de cazuri), unde diagnosticul a fost stabilit prenatal.

Defectele de perete abdominal (gastroschizis, omfalocel) predomină în lotul B (8 cazuri), unde diagnosticul a fost stabilit ecografic, prenatal, față de lotul A (4 cazuri).

Din cele 178 de anomalii cromozomiale, trisomia 21 (sindrom Down) a fost prezentă la 133 de cazuri (75%), trisomia 18 (sindrom Edwards) la 9 cazuri (5%), trisomia 13 (sindrom Patau) la 5 cazuri (3%), sindromul Turner, 45, X la 6 cazuri (3%),

iar sindromul "cri du chat" la 2 cazuri (1%). Restul cazurilor (13%) au fost reprezentate de diverse alte anomalii cromozomiale, mai rare, de tipul translocațiilor, delețiilor cromozomiale, izocromozomi, cromozomi inelari și altele.

Dintre toate malformațiile și aberațiile cromozomiale, un loc aparte revine sindromului Down, reprezentând cel mai frecvent defect cromozomial neletal. Dintre cele 178 de aberații cromozomiale identificate în lotul studiat, sindromul Down a fost prezent la 133 cazuri. Am remarcat creșterea incidenței sindromului Down odată cu vârsta maternă (vârsta mamei la momentul nașterii): 15 – 20 de ani: 9 cazuri, 21 – 30 de ani: 7 cazuri, 31 – 40 de ani: 16 cazuri, > 40 de ani: 101 cazuri.

Investigațiile utilizate în mod curent în clinica de Obstetrică – Ginecologie a Spitalului Universitar de Urgență București au fost reprezentate de triplul test, complexul TORCH și ecografia de sarcină.

Screeningul TORCH a fost utilizat pentru a depista prezența infecțiilor cu toxoplasma, rubella, citomegalovirus sau herpes virus. Din cele 20241 de gravide investigate, mai mult de 80% prezentau una sau mai multe infecții:

- toxoplasma
 - IGM pozitiv: 1600 cazuri
 - IGG pozitiv: 6390 cazuri
- rubella
 - IGM pozitiv: 4048 cazuri
 - IGG pozitiv: 9715 cazuri
- CMV
 - IGM pozitiv: 1377 cazuri
 - IGG pozitiv: 14742 cazuri
- HSV II
 - IGM pozitiv: 583 cazuri
 - IGG pozitiv: 615 cazuri

Ecografia a fost realizată la un număr de 20.530 de gravide: 15 – 20 de ani: 9600, 21 – 30 de ani: 2120, 31 – 40 de ani: 5902, > 40 de ani: 2908.

Triplul test pozitiv a fost prezent la 409 cazuri, în special la grupele de vârstă 31 – 40 de ani și >40 ani. Din cele 409 cazuri, în care triplul test a fost pozitiv, amniocenteza a

fost realizată la 340 de gravide, confirmându-se prezența anomaliilor cromozomiale la 312 cazuri. Triplul test a avut, astfel, o valoare diagnostică în proporție de 91,76%, devenind investigația determinantă, alături de ecografie, pentru precizarea diagnosticului.

În lotul A, triplul test a fost folosit la 153 de gravide și a avut rezultate pozitive la 46 de cazuri și rezultate negative la 107 cazuri. În acest lot, sindromul Down a fost prezent la 25 de cazuri. Conform acestor date, triplul test a prezentat în lotul A următoarele caracteristici: sensibilitate de 92%, specificitate de 82.03%, valoare predictivă pozitivă de 50% și valoare predictivă negativă de 98.13%.

Triplul test, în lotul B a fost folosit la 468 de paciente, fiind pozitiv la 261 de cazuri și negativ la 207 cazuri. Sindromul Down în lotul B a fost prezent la 108 cazuri. Caracteristicile triplului screening în acest lot au fost următoarele: sensibilitate: 89.81%, specificitate 54.44%, valoare predictivă pozitivă 37.16% și valoare predictivă negativă 94.68%.

Din cele 561 de cazuri, diagnosticate postpartum/postabortum (lotul A), screeningul ecografic a fost realizat la doar 148 de cazuri, corespunzând unui procent de 26.38%. Din aceste cazuri, ecografia pentru detecția malformațiilor de sistem nervos central a fost realizată la 92 de cazuri, fiind pozitivă la 62 de cazuri și negativă la 30 de cazuri. Din cele 62 de cazuri pozitive, malformațiile nervoase au fost prezente la 5 cazuri, iar din cele 30 de cazuri negative, malformațiile au fost prezente la 23 de cazuri. Conform acestor rezultate, acuratețea ecografiei în detecția malformațiilor de sistem nervos central în lotul A poate fi apreciată astfel: sensibilitatea 82.60%, specificitatea 78.26%, valoarea predictivă pozitivă 82.60% și valoarea predictivă negativă 60%.

În lotul B, ecografia pentru detecția malformațiilor nervos centrale a fost realizată la 175 de cazuri. Din acestea, ecografia a relevat prezența acestor malformații la 129 de cazuri și absența lor la 46 de cazuri. Confirmarea malformațiilor a fost întâlnită la 154 de cazuri. Conform acestor date, validitatea ecografiei în depistarea malformațiilor de SNC în lotul B a fost: sensibilitatea 81.16%, specificitatea 80.95%, valoarea predictivă pozitivă 96.89% iar valoarea predictivă negativă 36.95%.

La cazuistica la care am avut acces la Spitalul Universitar de Urgență București, am adăugat prin colaborare și cazuistica de la Spitalul Clinic de Urgență numărul I

Craiova, unde incidența malformațiilor a fost evaluată pe aceleași principii (ecografie embrio – fetală performantă în 3 și 4 dimensiuni, triplul test și screeningul TORCH).

În lotul pus la dispoziție de Prof. Dr. Mihai Georgescu Brăila, s-au înregistrat 455 de malformații la 6300 de nașteri. Nou născuții cu diverse malformații au prezentat cel mai frecvent diverse atrezii digestive (esofagiene, duodenale, intestinale) – 290 de cazuri, corespunzând unei incidențe de 63.73%, malformații cardiace (defecte septale ventriculare, atriale, transpoziția marilor vase, stenoze pulmonare sau aortice) – 80 cazuri, corespunzând unei incidențe de 17.58%, sindrom Down – 23 de cazuri (5.05%), sindrom Edward – 5 cazuri (1.09%) și diverse malformații ale aparatului urinar (agenezie renală, displazie renală polichistică uni- sau bilaterală, ureterohidronefroză) – 57 cazuri (12.52%). Incidența malformațiilor în acest lot a fost de 7.2% și această diferență se poate explica prin prezența anumitor circumstanțe ecologice, biochimice, precum și a altor factori ca modul de alimentație, prezența anumitor radiații sau utilizarea diverselor medicamente. Aceste circumstanțe reprezintă inductori pentru transformarea anumitor clone celulare normale în capete de serie patologice pentru dezvoltarea anumitor organe ale embrionului și fătului, determinând morfodisplazii, histodisplazii și enzimopatii. Toți acești factori sunt recunoscuți în multiple studii clinico-paraclinice publicate în literatura de specialitate drept cei mai importanți factori implicați în etiopatogenia malformațiilor embriofetale.

Am remarcat prognosticul extrem de nefast al copiilor cu diverse atrezii intestinale, înregistrându-se o rată mare de deces, chiar și după intervenții chirurgicale corectoare. De asemenea, un prognostic defavorabil a fost înregistrat la copiii cu malformații cardiovasculare, în special în cazul celor cu transpoziție a marilor vase, stenoză aortică și stenoză pulmonară.

Concluzii

Studiul personal, realizat asupra unui număr de 27431 de gravide, internate și tratate în Spitalul Universitar de Urgență București, în perioada 1 ianuarie 2000 – 31 decembrie 2006, a condus la următoarele constatări cu caracter concluziv:

1. Din cele 27431 de gravide luate în studiu, s-a remarcat prezenta unui număr de 1311 de malformații embrio-fetale, corespunzând unui procent de 4,77%.

În lotul comparativ, de la Spitalul Clinic de Urgență numărul I Craiova, la un număr de 6300 de nașteri, malformațiile embriofetale au fost prezente la 455 de cazuri, corespunzând unei incidențe de 7.2%.

2. Incidența diferită în cele două loturi, ar putea fi explicată prin prezența anumitor circumstanțe ecologice, biochimice, precum și a altor factori ca modul de alimentație, prezenta anumitor radiații sau utilizarea diverselor medicamente. Aceste circumstanțe reprezintă inductori pentru transformarea anumitor clone celulare normale în capete de serie patologice pentru dezvoltarea anumitor organe ale embrionului și fătului, determinând morfodisplazii, histodisplazii și enzimopatii.
3. Conform evaluărilor statistice, cele mai frecvente malformații embriofetale au fost reprezentate de aberațiile cromozomiale 14%, în special trisomia 21 – sindrom Langdon Down (10%), defectele de tub neural 10% (spina bifida 6%, anencefalia 4%, encefalocel 0.4%), urmate de malformațiile cardiovasculare 14%, renale 5% și digestive 1.4% (tabel 2, figura 31).
4. Analizele paraclinice efectuate în anumite cazuri (biochimice, genetice și imunologice), la care am adăugat confirmarea ecografică și examinarea histopatologică, au demonstrat predominanța anomaliilor cromozomiale și defectelor de tub neural.
5. În lotul studiat, incidența sindromului Down a fost corelată cu vârsta maternă: 7% atunci când vârsta maternă este sub 20 de ani, 5% între 21 – 30 de ani, 12% între 31 – 40 de ani și 76% la peste 40 de ani. Semnificația acestei relații nu este încă

clara, dar se pare ca este vorba despre o scădere a eficienței meiozei (în sensul unei tendințe la nondisjunctie) odată cu creșterea vârstei ovocitului.

6. Un procent de 2.57% din cazurile studiate s-au născut la termen, prezentând o serie de malformații care nu au fost depistate prenatal sau care au fost neglijate din motive personale ale pacientelor, ce nu au urmat metodele de screening prenatal de rutină.
7. În ciuda optimizării mijloacelor paraclinice, care sunt din ce în ce mai performante față de etapele precedente și față de etapele de început ale studiului prezentat, incidența malformațiilor embriofetale este la ora actuală în creștere.
8. În privința ecografiei fetale, deși progresele înregistrate în domeniu sunt uluitoare, exista încă un procent însemnat de cazuri de anomalii fetale, ce scapă diagnosticului prenatal. Din acest motiv, cel care se ocupă de ecografia fetală trebuie să fie conștient de marea responsabilitate asumată, în primul rând față de pacientul reprezentat de făt, dar și față de familia acestuia și nu în ultimul rând față de societate.
9. Diagnosticul prenatal, atunci când are indicații precise judicios argumentate, prezintă o serie de avantaje, permițând în primul rând optimizarea oportunităților terapeutice, cu indicarea selectivă a avortului terapeutic în bolile congenitale și ereditare grave și, nu în ultimul rând, face posibilă ameliorarea impactului psihologic negativ, pe care îl are asupra părinților nașterea unui copil malformat, prin punerea în "tema" a acestora încă din timpul sarcinii.
10. Propun în finalul lucrării un program de screening pentru detecția malformațiilor embriofetale și legat de acest program finanțarea anumitor centre regionale din țara cu mijloace tehnologice adecvate și personal ultracalificat, precum și a legăturii cât mai strânse între medicul de familie și specialistul de obstetrică – ginecologie.

XI. Bibliografie

1. Dimitrie Pelinescu Onciul, Radu Vlădăreanu. Anomalii ale sistemului nervos central. În: Anomalii fetale, diagnostic și conduită. Editura Medicală Antaeus, București 2007; p 33-80
2. Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, Pulu G. Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies. Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia 2003; Cardiac malformation: 451-506
3. Radu Vlădăreanu. Progrese în diagnosticul prenatal precoce al anomaliilor genetice. În: Actualități în Obstetrică și Ginecologie, Editura Universală Carol Davila, 2005; p 53-71.
4. ACOG Committee Opinion 296: First-trimester screening for fetal aneuploidy. Obstet Gynecol.2004;104:215-217.
5. Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. Prenat Diagn.2002;22:308-315.
6. Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: An observational study. Lancet 2001; 358:1665–7.
7. Antolin E, Comas C, Torrents M, et al. The role of ductus venosus blood flow assessment in screening for chromosomal abnormalities at 10-16 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;17:295-300.
8. Malone FD, D'Alton ME, for the Society for Maternal Fetal Medicine. First trimester screening for Down syndrome. Obstet Gynecol.2003;102:1066-1079.
9. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, et al. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. J Ultrasound Med.2001;20:1053-1063.
10. Filly RA, Benacerraf BR, Nyberg DA, Hobbins JC. Choroid plexus cyst and echogenic intracardiac focus in women at low risk for chromosomal anomalies. J Ultrasound Med.2004;23:447-449.
11. Georgescu-Brăila M., Sabina Berceanu, Anca Pătrașcu, Lote Șurea: Manual de Obstetrică-Ginecologie, vol 1, Editura Didactică si Pedagogică, R.A.-București 2000.

12. Țurcanu L., Mitrofan Lucia. Malformații și sindroame malformative. În: Neonatologie. Editura Medicală, București 1985; p 60-70
13. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1446–1451.
14. Shipp TD, Benacerraf BR. Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn.* 2002;22:296-307.
15. Comstock H. Second-trimester sonography and trisomy 18 - the significance of isolated choroid plexus cysts after an examination that includes the fetal hands. *J Ultrasound Med.* 2004;23:241-245.
16. Sotiriadis A, Makrydimas G, Ioannidis JP. Diagnostic performance of intracardiac echogenic foci for Down syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2003;101:1009-1016.
17. Havutcu AE, Nikolopoulos G, Adinkra P, Lamont RF. The association between fetal pyelectasis on second trimester ultrasound scan and aneuploidy among 25, 586 low-risk unselected women. *Prenatal Diagn.* 2002;22:1201-1206.
18. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2001;20:1053-1063.
19. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005.
20. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2001 May. 12 p. (ACOG practice bulletin; no. 27).
21. Malone FD, Wald NJ, Canick JA. First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) trial. Principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:56