

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**Secțiunile „4 camere” și „3 vase” –
rol în evaluarea cardiacă fetală
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:
PROF. DR. SUCIU NICOLAE**

**Student-doctorand:
DR. HERGHELEGIU CĂTĂLIN GABRIEL**

**BUCUREȘTI
2020**

Cuprins

Introducere	6
I. Partea generală	13
1. Embriogeneza Cordului	14
1.1. Definiție	14
1.2. Filogeneză	14
1.3. Embriogeneza	15
2. Epidemiologia Malformațiilor Cardiace	27
2.1. Incidența și Prevalența Malformațiilor Cardiace	27
2.2. Mortalitatea	29
2.3. Factori de Risc pentru Malformații Cardiace	32
3. Clasificarea și definirea malformațiilor cardiace congenitale	35
3.1. Clasificarea malformațiilor cardiace în funcție de defectul structural	35
3.2. Clasificarea malformațiilor cardiace după mecanismele fiziopatologice	38
3.3. Clasificarea malformațiilor cardiace în funcție de severitate și prognostic	38
3.4. Concluzii și perspective de viitor	40
4. Evoluția Screeningului Ecocardiografic și rate de detecție	41
4.1. Evoluția ecocardiografiei	41
4.2. Evoluția screeningului cardiac fetal	45
4.3. Screeningul pentru malformații cardiace la nivel European	46
5. Diagnosticul prin „recunoașterea de modele / tipare”	52
6. Managementul terapeutic al malformațiilor cardiace fetale	59
6.1. Intervențiile chirurgicale	59
6.2. Hiperoxigenarea maternă	61
6.3. Concluzii	62
II. Contribuții Personale	64
7. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	65
8. Metodologia generală a cercetării	67
9. Malformațiile cardiace descrise prin prisma secțiunilor 4 camere și 3 vase (Studiul 1)	68
9.1. Introducere	68
9.2. Material și metodă	68
9.3. Rezultate	69
9.4. Discuții și Concluzii	141

10. Screeningul malformațiilor de cord în primul trimestru de sarcină utilizând secțiunile 4 camere și 3 vase (Studiul 2)	142
10.1 Introducere	142
10.2 Material și metodă	146
10.3 Rezultate	153
10.4 Discuții	154
10.5 Concluzii	157
11. Un algoritm pentru stabilirea tipului de malformație cardiacă în primul trimestrul de sarcină, bazat pe secțiunile 4 camere și 3 vase (Studiul 3)	159
11.1. Introducere	159
11.2. Material și metodă	160
11.3. Rezultate	160
11.4. Discuții	162
11.5. Concluzii	165
12. Screeningul ecocardiografic simplificat în al doilea trimestru de sarcină utilizând secțiunile 4 camere și 3 vase (Studiul 4)	166
12.1. Introducere	166
12.2. Material și metodă	167
12.3. Rezultate	181
12.4. Discuții	182
12.5. Concluzii	184
13. Un algoritm pentru stabilirea tipului de malformație cardiacă în trimestrele doi și trei de sarcină, bazat pe secțiunile 4 camere și 3 vase (Studiul 5)	186
13.1. Introducere	186
13.2. Material și metodă	187
13.3. Rezultate	187
13.4. Discuții	187
13.5. Concluzii	189
Concluzii și contribuții personale	190
Bibliografie	200
Anexe	217

1. Introducere

Definiția cordului și a sistemului cardio-vascular

Cordul este un organ central, musculo-cavitar, acoperit de pericard și localizat în mediastinul mijlociu. Rolul acestuia este de pompă aspiro-respingătoare ce lucrează în paralel, ritmic, pentru 2 rețele vasculare independente: sistemic și pulmonar. Sistemul cardio-vascular este compus din: inimă, vasele sanguine și limfatice, sânge și țesut hematoformator, toate derivate din foița mezodermala a discului embrionar. Dintre toate sistemele și aparatele, cel cardio-vascular este primul care își începe activitatea în dezvoltarea embrionară, astfel încât la sfârșitul săptămânii a 3-a de evoluție este prezentă circulația sângelui. Bătăile cordului embrionar pot fi decelate de rutină folosind ecografia Doppler de la începutul săptămânii a 6-a de amenoree, când embrionul are o lungime de 5mm [1]–[3].

Incidența și prevalența malformațiilor cardiace

Incidența reală a malformațiilor cardiace (MC) este greu de evaluat, întrucât pe măsură ce metodele imagistice de diagnostic se rafinează, observăm o creștere constantă a cazurilor detectate. Astfel, în primele analize epidemiologice realizate de Hoffman în anii '60 rata MC raportată era relativ scăzută, între 4-5/1000 nașteri, pentru ca apoi după anii '90 pe măsură ce metodele de diagnostic au evoluat, aceasta să crească la 12-14/1000 nașteri [4]–[7]. La nivelul Europei, prevalența MC la 1 an de viață variază între 6,2-15,3/1000 de nou născuți vii, reprezentând peste o treime din totalul malformațiilor congenitale întâlnite la naștere [8]. În funcție de metodologia de raportare, dacă se contorizează și malformațiile minore, cum sunt valva aortică bicuspidă, persistența venei cave superioare stânga sau anevrismul de sept interatrial, incidența MC crește semnificativ și ajunge la 50/1000 nașteri [9].

În România, MC continuă să reprezinte o importantă problemă de sănătate publică fiind printre primele cauze de morbiditate și mortalitate, responsabile pentru cel puțin 10% dintre decesele infantile din 2018 [10].

Screeningul și ecografia cardiacă fetală

Screeningul cardiac fetal cât și ecocardiografia fetală au evoluat remarcabil în ultimele decenii, oferind posibilitatea stabilirii unui diagnostic al MC încă din prima jumătate a sarcinii, în centre de referință specializate în medicină fetală. Cu toate acestea, la nivel mondial și inclusiv în România, rata de detecție a MC fetale rămâne în jur de 50-65% în cazul cel mai bun, pentru țara noastră neexistând din nefericire o statistică națională oficială.

Întrucât MC constituie una dintre principalele cauze de mortalitate și morbiditate neonatală, atât la nivel mondial cât mai ales în plan național din cauza numărului redus al centrelor de chirurgie cardiacă infantilă, consider că îmbunătățirea screeningului și a ratei de detecție a MC ar trebui să constituie o prioritate pentru sistemul medical.

Screeningul și detecția prenatală a MC oferă multiple beneficii atât pentru părinți cât și pentru întreg sistemul medical. În primul rând permit diagnosticarea precoce a unor MC grave, incompatibile cu supraviețuirea, astfel că părinții pot decide terminarea sarcinii. Chiar și în cazurile mai puțin grave, pentru care există mijloace terapeutice postnatale, este important ca nașterea să se realizeze într-un centru specializat în patologia cardiacă neonatală, pentru a asigura șanse maxime de supraviețuire nou născutului [11].

2. Ipoteză și obiective

În cadrul primilor ani de rezidențiat și implicit a contactului inițial cu ecografia și evaluarea fetală, am observat și înțeles importanța pe care o au secțiunile 4 camere și 3 vase în evaluarea cardiacă fetală. Aceste secțiuni mi s-au părut accesibile și mai ușor de interpretat având în vedere nivelul meu de experiență limitat de la acel moment. Fiind interesat de ecocardiografia fetală, am decis să aprofundez acest domeniu și să explorez rolul pe care îl au secțiunile 4 camere și 3 vase în evaluarea cardiacă fetală, respectiv screeningul prenatal. În acest sens, am abordat mai multe direcții de cercetare, după cum urmează:

- Studierea rolului pe care îl au secțiunile 4 camere și 3 vase în diagnosticarea și caracterizarea diferitelor tipuri de malformații cardiace
- Studierea rolului pe care îl au secțiunile 4 camere și 3 vase în screeningul malformațiilor cardiace în primul trimestru de sarcină
- Studierea rolului pe care îl au secțiunile 4 camere și 3 vase în screeningul malformațiilor cardiace în al doilea și al treilea trimestru de sarcină

Parcurgând direcțiile de cercetare enumerate mai sus, am realizat în total cinci studii, cu obiective clare, în concordanță cu tema de doctorat „Secțiunile 4 camere și 3 vase – rol în evaluarea cardiacă fetală”. Obiectivele celor cinci studii sunt prezentate succint în cele ce urmează.

Studiul 1. Malformațiile cardiace văzute prin prisma secțiunilor 4 camere și 3 vase.

Acest studiu a avut ca obiectiv realizarea unei caracterizări detaliate a aspectului ecografic a secțiunilor 4 camere 3 vase în 12 dintre cele mai frecvente tipuri de MC, punctând elemente cheie pentru diagnosticul diferențial. Acest prim studiu a reprezentat baza teoretică pentru întreaga teză de doctorat.

Studiul 2. Screeningul malformațiilor de cord în primul trimestru de sarcină utilizând secțiunile 4 camere și 3 vase.

Obiectivul acestui studiu din cadrul tezei de doctorat a fost evaluarea performanțelor screeningului cardiac simplificat (utilizând secțiunea 4 camere și 3 vase) în primul trimestru de sarcină. Suplimentar, am comparat capabilitatea de a detecta MC atât a experților în ultrasonografie fetală cât cu a obstetricienilor care dețin competența de ecografie, dar nu sunt supraspecializați în medicină materno-fetală.

Studiul 3. Un algoritm pentru stabilirea tipului de malformație cardiacă detectată în primul trimestru de sarcină, bazat pe secțiunile 4 camere și 3 vase.

Obiectivul acestui studiu a fost realizarea unui algoritm de diagnostic pentru tipul de MC detectată în primul trimestru de sarcină bazat pe „pattern-ul” pe care îl are Doppler-ul Color pe secțiunile 4 camere și 3 vase.

Studiul 4. Screeningul ecocardiografic simplificat în al doilea trimestru de sarcină utilizând secțiunile 4 camere și 3 vase.

Obiectivul acestui studiu a fost realizarea unui protocol simplificat de detecție a MC în trimestrul al doilea de sarcină, care ar putea juca rolul de screening cardiac. Suplimentar am comparat performanțele acestui protocol simplificat cu protocolul extins („gold standard”, care conține pe lângă secțiunile 4 camere și 3 vase și secțiunile cu tracturile de ejeție ale ventriculilor – LVOT, RVOT) de evaluare a cordului în trimestrul al doilea de sarcină.

Studiul 5. Un algoritm pentru stabilirea tipului de malformație cardiacă detectată în trimestrele doi și trei de sarcină, bazat pe secțiunile 4 camere și 3 vase.

Obiectivul acestui studiu a fost realizarea unui algoritm de diagnostic pentru tipul de MC detectată în trimestrele doi-trei de sarcină bazat pe „pattern-ul” ecografic pe care îl prezintă secțiunile 4 camere și 3 vase. Acest algoritm are ca scop orientarea rapidă a clinicianului către tipul de MC cel mai probabil, fără a dori să înlocuiască ecocardiografia detaliată, obligatorie în toate cazurile de MC.

3. Metodologie

Pentru realizarea tezei de doctorat, respectiv a studiilor incluse în aceasta, am utilizat imagini ecografice ale cordului fetal de pe tot parcursul sarcinii. Aceste imagini ecografice provin din colecția personală, strânsă ca medic rezident, apoi ca medic specialist, în cadrul INSMC „Alessandrescu-Rusescu” în perioada 2013-2019. Pe lângă acestea am mai utilizat imagini sau clipuri video cu ecografiile din arhiva personală a Conf. Dr. Herghelegiu Doru, Dr. Veduța Alina, Dr. Duță Simona. Peste 1000 de imagini ecografice ale cordului fetal au fost analizate și peste 100 de ore de clipuri video de ecografie au fost vizualizate pentru realizarea documentației științifice. Din acestea au fost selectate 100 de imagini cu cordul fetal în primul trimestru de sarcină și 240 de imagini cu cordul fetal în trimestrul 2 de sarcină, ce au fost utilizate pentru realizarea studiilor 2 și 4. Suplimentar au fost selectate peste 150 de imagini cu MC la diferite vârste gestaționale, ce au fost utilizate în cuprinsul tezei de doctorat, majoritatea fiind incluse în studiul 1. În total 101 cazuri de malformații cardiace au fost analizate și incluse în teza de doctorat.

4. Sinteza studiilor realizate

Studiul 1. Malformațiile cardiace văzute prin prisma secțiunilor 4 camere și 3 vase.

Au fost analizați 67 de feți, totalizând 86 cazuri de MC, întrucât în unele situații erau prezente mai multe tipuri distincte de MC. Acest studiu a avut ca rezultat o caracterizare detaliată a aspectului ecografic a secțiunii 4 camere și 3 vase în 12 dintre cele mai frecvente tipuri de MC. Pentru fiecare MC în parte, la finalul subcapitolului în care a fost prezentată, s-a realizat un tabel ce sintetizează aspectele ecografice specifice. Aceste detalii ecografice sunt prezentate în Tabelul 1. Astfel s-au identificat elemente importante de diagnostic

ecografic caracteristice pentru fiecare tip de MC, elemente ce au fost și exemplificate cu imagini ecografice personale, provenind de la cazurile incluse în teza de doctorat. S-au utilizat imagini de 4 camere și 3 vase atât în modul-B cât și Doppler Color, fiecare modalitate de examinare a cordului având avantajele și dezavantajele proprii. Utilizând aceste elemente clare de diagnostic, ușor de identificat, se poate face un diagnostic diferențial între diferitele tipuri de MC și se poate stabili în majoritatea cazurilor un diagnostic de certitudine.

Tabel 1. Detaliile ecografice vizualizabile pe secțiunile 4 camere și 3 vase, ale malformațiilor cardiace analizate.

Detalii ecografice – Defectul de sept interatrial	
4 camere	Foramen ovale de dimensiuni mărite cu o comunicare interatrială largă sau alteori există un defect la nivelul septului interatrial către ventriculi, aspectul valvelor atrio-ventriculare fiind că se inseră la același nivel
3 vase	-
Doppler	Flux Doppler interatrial larg
Detalii ecografice – Defectul de sept interventricular	
4 camere	Se vizualizează o lipsă de substanță la nivelul septului interventricular, orientarea ideală a cordului fiind cu vârful la ora 3 sau 9.
3 vase	-
Doppler	Se pot decela DSV de mici dimensiuni, în special cele de tip muscular.
Detalii ecografice – Defectul de sept atrioventricular	
4 camere	Se vizualizează o singură valvă atrioventriculară, iar în timpul umplerii ventriculare nu se vizualizează „crux cordis”. Uneori poate exista și o inegalitate între ventriculi, atunci când este un DSAV nebalansat.
3 vase	-
Doppler	Se vizualizează umplerea ambilor ventriculi prin valva atrioventriculară comună. Poate evidenția o regurgitație la nivelul valvei atrioventriculare comune.
Detalii ecografice – Cordul stâng hipoplazic	
4 camere	Se vizualizează un singur ventricul drept normal, cel stâng fiind hipoplazic și hipocontractil, uneori peretele ventricular este hiperecogen. Valva de la nivelul foramenului ovale se deschide spre dreapta
3 vase	Se vizualizează doar 2 vase – artera pulmonară și vena cavă superioară
Doppler	Umplere absentă / minimă a ventriculului stâng. Flux paradoxal stânga-dreapta prin foramen ovale. La nivelul crosei aortice se poate vizualiza flux retrograd.

Detalii ecografice – Cordul univentricular	
4 camere	Se vizualizează un singur ventricul funcțional, cu o cavitate legată prin una sau două valve atrioventriculare la un atriu comun sau cele 2 atrii. Poate să existe un ventricul rudimentar, de mici dimensiuni, dar acesta nu este conectat la atrii.
3 vase	Este anormală, cel mai adesea vizualizându-se doar 2 vase, respectiv vena cavă superioară și încă un vas arterial, care poate fi artera pulmonară sau aorta, în funcție de care ventricul este dezvoltat.
Doppler	Evidențiază umplerea unui singur ventricul. Poate ajuta la definirea formei anatomice și particularităților cazului. Este deosebit de util în diagnosticarea în primul trimestru de sarcină a acestei MC grave.
Detalii ecografice – Tetralogia Fallot	
4 camere	Există un DSV membranos înalt, greu vizibil.
3 vase	Stenoza arterei pulmonare și a valvei pulmonare. Aorta apare mai anterior și ușor dilatată. Ductul arterial este greu evidențiable.
Doppler	Evidențiază comunicarea interventriculară. În caz de stenoză strânsă a valvei pulmonare se poate decela flux retrograd la nivelul ductului arterial.
Detalii ecografice – Transpoziția de mari vase	
4 camere	-
3 vase	Se vizualizează 2 vase, întrucât artera pulmonară și ductul arterial se află într-un plan mult inferior față de cel al crosei aortice.
Doppler	Poate evidenția în unele cazuri un DSV asociat, ce reprezintă un element important pentru prognostic și managementul cazului.
Detalii ecografice – Ventricul drept cu dublă cale de ejecție	
4 camere	Imagine aparent normală, cu excepția unui DSV uneori greu vizibil. Uneori ventriculul stâng poate să rămână mai mic decât dreptul.
3 vase	Anormală. Uneori unul dintre vasele mari este hipoplazic. Atunci când aorta este transpusă se vizualizează doar 2 vase, cu un singur vas arterial, artera pulmonară fiind într-un plan inferior.
Doppler	Se evidențiază DSV-ul și fluxul de la stânga la dreapta prin acesta. Flux turbulent sau retrograd prin vasele mari în caz de stenoză de valvă aortică / pulmonară.
Detalii ecografice – Trunchiul arterial comun	
4 camere	Imagine aparent normală, există un DSV membranos înalt.
3 vase	Se vizualizează doar 2 vase, cu un singur vas arterial de mari dimensiuni
Doppler	Se evidențiază DSV-ul membranos. Poate exista un grad de regurgitație prin valva trunchiului comun, înspre ventriculi. Se poate evalua cu mai multă acuratețe forma anatomică.

Detalii ecografice – Coarctația de aorta	
4 camere	Există o asimetrie, astfel că ventriculul drept apare ușor dilatat în raport cu cel stâng.
3 vase	Crosa aortei apare îngustată în porțiunea distală, istmică.
Doppler	Deși ventriculul stâng este mai îngust în raport cu cel drept, aceasta prezintă o umplere normală prin valva mitrală. Crosa aortei apare îngustată în regiunea istmică
Detalii ecografice – Arcul aortic drept	
4 camere	Imagine normală în ceea ce privește cordul. Aorta ascendentă poate fi localizată mai anterior și la dreapta coloanei vertebrale.
3 vase	Se observă arcul aortic cum ocolește la dreapta traheea și formează un „U” cu ductul arterial.
Doppler	Se observă arcul aortic cum ocolește la dreapta traheea și formează un „U” cu ductul arterial.
Detalii ecografice – Persistență de venă cavă superioară stângă	
4 camere	Se poate vizualiza vena cavă superioară stângă la vărsarea în sinusul coronar, sub forma unui „apendice”, adiacent atriului stâng
3 vase	Se vizualizează un al 4-lea vas, în stânga arterei pulmonare și a ductului arterial, reprezentat de vena cavă superioară stângă
Doppler	Poate aduce informații privind MC asociate, în special cele de tipul trunchi arterial comun.

Datele și informațiile culese din acest studiu, dar și din studiile 4 și 5 au stat la baza realizării a două articole, „*The 3-vessel view as a means of screening for conotruncal malformations*”, „*Congenital heart diseases that are detectable using the three-vessel view*”, publicate în reviste naționale cotate B+ [12], [13].

Studiul 2. Screeningul malformațiilor de cord în primul trimestru de sarcină utilizând secțiunile 4 camere și 3 vase.

În cadrul acestui studiu s-a verificat rata de detecție a unui protocol de screening al MC ce utilizează imaginile de 4 camere și 3 vase în primul trimestru de sarcină. Studiul a avut 2 categorii de examinatori „experți” și „non-experti” pentru a verifica și impactul pe care îl are supraspecializarea și trainingul medicilor, în ratele de detecție obținute. Studiul a presupus 1000 de interpretări ecografice a 50 de cazuri, realizate de către 20 de medici, prin intermediul unui chestionar online.

Grupul de experți, format din 7 medici, a realizat 350 de interpretări ecografice. Rezultatele obținute au fost bune, înregistrând o rată de detecție a MC de 97.1%, cu o rată de rezultate fals pozitive de 5.7%. Între examinatori, ratele individuale de detecție au variat puțin, situându-se între 93% și 100%. Rata de detecție obținută este în concordanță cu cele raportate în literatura de specialitate, validând protocolul propus ca și metodă de screening.

Grupul de non-experti, format din 13 medici, a realizat 650 de interpretări ecografice. Deși rata de detecție a MC a fost una bună, de 91.3%, rata de rezultate fals pozitive a fost ridicată, de 33.9%. Între examinatori, ratele individuale de rezultate fals pozitive au variat considerabil, între 5% și 55%. Rata crescută de rezultate fals pozitive face ca această metodă de screening să nu poate fi implementată de către medici ce nu sunt supraspecializați în evaluarea fetală de prim trimestru.

În ceea ce privește sursa cazurilor fals pozitive, am analizat care dintre cele 2 secțiuni (cea de 4 camere sau cea de 3 vase) a fost interpretată eronat ca și anormală, la cazurile normale. Astfel, în cele 154 de cazuri fals pozitive, imaginea de 3 vase a fost interpretată eronat ca și anormală în 47% din cazuri, cea de 4 camere în 32% din cazuri, iar ambele imagini au fost considerate anormale în 21% din cazuri. Fapt ce dovedește că imaginea de 3 vase este mai greu de interpretat de către examinatori, fiind o frecventă sursă de erori de diagnostic.

Datele din acest studiu au stat la baza unui articol, *„Operator experience impact on the evaluation of still images of a first trimester cardiac assessment protocol”*, publicat în revista internațională „The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine”, validând astfel valoarea științifică a rezultatelor obținute [14].

Studiul 3. Un algoritm pentru stabilirea tipului de malformație cardiacă detectată în primul trimestru de sarcină, bazat pe secțiunile 4 camere și 3 vase.

Utilizând cazurile incluse în Studiul 2, am analizat „pattern-ul” pe care îl descrie Doppler-ul Color pe secțiunile 4 camere și 3 vase. Astfel, se poate realiza un algoritm pentru stabilirea tipului de MC în primul trimestru de sarcină, bazat pe pattern-ul Doppler Color.

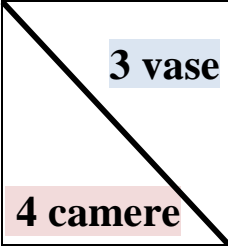

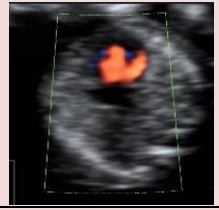

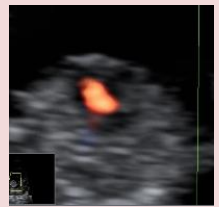
În rândul secțiunilor de 4 camere am descoperit următoarele variante de pattern al Doppler-lui Color: umplere simetrică, cu 2 ventriculi distincți în cazurile normale, iar în cazurile patologice: umplere simetrică, dar cu cei 2 ventriculi uniți, umplere asimetrică cu un ventricul mai mic sau umplerea unui singur ventricul. În rândul secțiunilor de 3 vase am

descoperit următoarele variante de pattern al Doppler-lui Color: umplerea simetrică a ambelor vase mari arteriale, formând semnul „V/Y” în cazurile normale iar în cazurile patologice: umplerea asimetrică a vaselor mari cu unul dintre ele de calibru mult diminuat, umplerea (vizualizarea) unui singur vas sau umplerea ambelor vase mari ce descriu un traiect anormal. Pornind de la aspectul imaginii de 4 camere am propus următorul algoritm de diagnostic (Tabel 2):

- dacă **pe imaginea de 4 camere se observă 2 ventriculi separați cu umplere simetrică**, dar pe imaginea de 3 vase se observă un singur vas arterial, diagnosticul probabil este de malformație conotruncală, în studiul prezent fiind vorba de trunchi arterial comun, Tetralogie Fallot sau altă malformație complexă.
- dacă **pe imaginea de 4 camere se observă 2 ventriculi separați cu umplere simetrică**, dar pe imaginea de 3 vase se vizualizează arcul aortic cu un traiect ușor deviat la dreapta traheei, formând cu ductul arterial mai degrabă un „U”, diagnosticul probabil este de arc aortic drept.
- dacă **pe imaginea de 4 camere se observă 2 ventriculi uniți**, iar pe imaginea de 3 vase se observă semnul „V”/„Y” normal, cel mai probabil diagnosticul este de defect septal atrioventricular.
- dacă **pe imaginea de 4 camere se observă un ventricul mai mic, cu umplere deficitară**, cel mai adesea și imaginea de 3 vase va prezenta unul dintre vase de calibru diminuat, acest pattern sugerând un diagnostic de tipul: coarctație de aortă sau malformație conotruncală complexă.
- dacă **pe imaginea de 4 camere se observă umplerea unui singur ventricul**, pe imaginea de 3 vase se observă de asemenea umplerea tot a unui singur vas arterial, diagnosticul fiind de hipoplazie ventriculară dreaptă sau stângă, cel mai adesea fiind hipoplazie de cord stâng, aspect întâlnit și în prezentul studiu.

Acest algoritm de diagnostic are scopul să orienteze practicianul către diagnosticul cel mai probabil, în primul trimestru de sarcină fiind cel mai adesea foarte dificil dacă nu chiar imposibil de a stabili cu certitudine tipul de MC prezentă. Din acest motiv este absolut esențială evaluarea cardiacă în al doilea trimestru de sarcină.

Tabel 2. Algoritm de diagnostic a MC în primul trimestru de sarcină, având la bază secțiunea de 4 camere și cea de 3 vase.

	<i>Normal</i>	<i>Vas îngustat</i>	<i>Vas absent</i>	<i>Traiect anormal</i>
		<i>Cord Normal</i>	–	<i>Trunchi arterial comun</i> <i>Tetralogie Fallot</i> <i>Malformație conotruncală</i>
	<i>Defect septal atrioventricular</i>	–	–	–
	–	<i>Coarctare Aortă</i> <i>Malformație conotruncală</i>	–	–
	–	–	<i>Hipoplazie de cord stâng</i>	–

Studiul 4. Screeningul ecocardiografic simplificat în al doilea trimestru de sarcină utilizând secțiunile 4 camere și 3 vase.

În cadrul acestui studiu am analizat performanțele unui protocol simplificat de evaluare a cordului fetal în detecția MC, bazat doar pe secțiunea de 4 camere și 3 vase. Pentru a avea un etalon, am comparat rezultatele obținute folosind protocolul simplificat cu cele obținute prin aplicarea unui protocol extins de evaluarea cardiacă, bazat pe secțiunile 4 camere și 3 camere cât și cele cu tracturile de ejeție (LVOT, RVOT). Studiul realizat sub forma unui chestionar a avut 2 categorii de examinatori: un grup de 10 „experți”,

obstetricieni care efectuează de rutină screening ecografic în al doilea trimestru de sarcină și un grup de 10 „non-experti”, obstetricieni ce dețin competența de ecografie, pentru a verifica și impactul pe care îl are supraspecializarea și trainingul medicilor, asupra ratelor de detecție obținute. Studiul a presupus 1200 de interpretări ecografice a 60 de cazuri, realizate de către cei 20 de medici, prin intermediul unui chestionar online.

Grupul de experți, format din 10 medici, a obținut rezultate foarte bune, după efectuarea a 600 de interpretări ecografice. Utilizând doar primele 2 secțiuni (4 camere și 3 vase), examinatorii au obținut o rată de detecție a MC de 90%, cu o rată de rezultate fals pozitive scăzută de 0.75%. Utilizând toate cele 4 secțiuni (4 camere, LVOT, RVOT și 3 vase) examinatorii au obținut o rată de detecție a MC de 92%, cu o rată de rezultate fals pozitive scăzută, de 1.5%. Între examinatori ratele individuale de detecție au variat puțin, situându-se între 85% și 100% atunci când s-au utilizat 2 secțiuni și între 85% și 100% atunci când s-au utilizat 4 secțiuni. În ceea ce privește acuratețea diagnosticului tipului de MC, grupul de experți a identificat corect tipul de MC în 70.5% din cazurile detectate utilizând cele 2 secțiuni și în 80.9% din cazuri utilizând toate cele 4 secțiuni.

Grupul de non-experti, format din 10 medici, a obținut rezultate net inferioare comparativ cu grupul de experți, după efectuarea a 600 de interpretări ecografice. Utilizând doar primele 2 secțiuni (4 camere și 3 vase), examinatorii au obținut o rată de detecție a MC de 87.5%, dar cu o rată de rezultate fals pozitive ridicată de 20.25%. Utilizând toate cele 4 secțiuni (4 camere, LVOT, RVOT și 3 vase) examinatorii au obținut o rată de detecție a MC de 90%, cu o rată de rezultate fals pozitive și mai ridicată, de 24%. Între examinatori ratele individuale de detecție au variat considerabil, situându-se între 80% și 95% atunci când s-au utilizat 2 secțiuni și între 70% și 100% atunci când s-au utilizat 4 secțiuni. Ratele rezultatelor fals pozitive au variat considerabil, situându-se între 0% și 42.5% atunci când s-au utilizat 2 secțiuni și între 0.25% și 47.5% atunci când s-au utilizat 4 secțiuni. Când privește acuratețea diagnosticului tipului de MC, grupul de non-experti a identificat corect tipul de MC în 35.4% din cazurile detectate utilizând cele 2 secțiuni și în 36.6% din cazuri utilizând cele 4 secțiuni.

Protocolul simplificat de screening pentru MC, bazat doar pe secțiunile 4 camere și 3 vase, prezentat în cadrul tezei de doctorat, se deosebește de restul protocoalelor de screening și examinare ecografică complexe descrise în literatura de specialitate prin ușurința implementării. În plus, atunci când este implementat de examinatori familiarizați cu aspectul cordului fetal, reușește să obțină o rată de detecție ridicată, de 90% cu o rată de rezultate fals

pozitive de 0.75%, rezultate comparabile cu cele raportate în cele mai recente articole din literatura de specialitate.

Studiul 5. Un algoritm pentru stabilirea tipului de malformație cardiacă detectată în trimestrele doi și trei de sarcină, bazat pe secțiunile 4 camere și 3 vase

Pentru acest studiu am utilizat informațiile și secțiunile de 4 camere și 3 vase de la cazurile de MC incluse în studiul „*Malformațiile cardiace descrise prin prisma secțiunilor 4 camere și 3 vase*” cât și datele din studiul „*Screeningul ecocardiografic simplificat în al doilea trimestru de sarcină utilizând secțiunile 4 camere și 3 vase*”. Folosind respectivele imagini și analizând detaliile ecografice specifice pentru fiecare tip de MC, am observat că există câteva „patern-uri” sau modele de secțiuni de 4 camere și 3 vase, ce se repetă. Astfel, deși discutăm de cazuri diferite, există câteva pattern-uri ecografice specifice pentru fiecare tip de MC în parte.


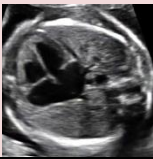
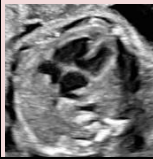

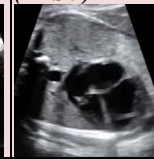
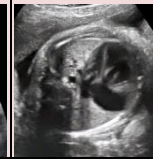





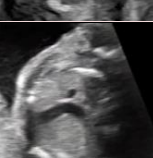

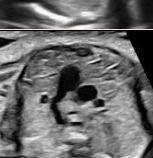
În cadrul cazurilor analizate, am observat că în funcție de tipul de MC prezentă, pe ***secțiunea de 4 camere*** s-a putut vizualiza următorul aspect (pattern) ecografic:

- un aspect normal al atriilor și al ventriculilor
- un defect la nivelul septului interatrial
- un defect la nivelul septului interventricular
- un defect ce interesează atât septul interatrial cât și interventricular, cu afectarea „cruce cordis”
- o inegalitate ventriculară asociată sau nu cu un defect de sept interventricular
- o hipoplazie a unui ventricul (cel stâng)

În cadrul cazurilor analizate, am observat că în funcție de tipul de MC prezentă, pe ***secțiunea de 3 vase*** s-a putut vizualiza următorul aspect (pattern) ecografic:

- un aspect normal
- unul dintre vasele arteriale stenotic (aorta sau artera pulmonară)
- unul dintre vase hipoplazic (aorta)
- un singur vas arterial, de diametru mărit
- un singur vas arterial, de diametru normal
- un traiect anormal al marilor vase
- un vas suplimentar (4 vase)

Tabel 3. Algoritm de diagnostic pentru diferitele tipuri de malformații cardiace, în funcție de aspectul secțiunilor 4 camere și 3 vase în trimestrul doi-trei de sarcină

	<i>Imagine normală de 4 camere</i>	<i>Defect de sept interatrial</i>	<i>Defect de sept interventricular</i>	<i>Defect de sept atrioventricular</i>	<i>Inegalitate ventriculară (+DSV)</i>	<i>Hipoplazie ventriculară</i>
						
<i>Imagine normală de 3 vase</i>			<i>Defect septal atrial</i>	<i>Defect septal ventricular</i>	<i>Defect septal atrioventricular</i>	
<i>Unul dintre vase stenotic (Aorta)</i>				<i>Ventricul drept cu dublă cale de ejecție</i>		<i>Coarctăție de aortă</i> <i>Ventricul drept cu dublă cale de ejecție</i> <i>Stenoza tubulară de arc aortic</i>
<i>Unul dintre vase stenotic (a. Pulmonară)</i>				<i>Tetralogie Fallot</i> <i>Ventricul drept cu dublă cale de ejecție</i>		
<i>Unul dintre vase hipoplazic (Aorta)</i>						<i>Hipoplazie de cord stâng</i> <i>Cord univentricular</i>
<i>Doar un vas arterial vizibil, cu diametru mărit</i>				<i>Trunchi arterial comun</i>		
<i>Doar un vas arterial vizibil, cu diametru normal</i>		<i>Transpoziție de mari vase</i>		<i>Ventricul drept cu dublă cale de ejecție (cu vase transpuse)</i>		
<i>Aorta cu traiect anormal</i>		<i>Arc aortic drept</i>				
<i>Prezența a 4 vase</i>		<i>Persistența de venă cavă superioară stânga</i>				

În urma rezultatelor obținute, am reușit dezvoltarea unui algoritm pentru stabilirea tipului de MC detectată în trimestrele doi și trei de sarcină, bazat pe aspectul secțiunilor 4 camere și 3 vase. Astfel, am realizat Tabelul 3, care are pe primul rând „patern-urile” de

imagini de 4 camere întâlnite (posibile), iar pe prima coloană are „patern-urile” de imagini de 3 vase întâlnite (posibile), realizând practic un algoritm de diagnostic pentru diferitele tipuri de MC în funcție de imaginile ecografice întâlnite.

Ghidul sau algoritmul de stabilire a tipului de MC prezentat mai sus, are ca scop în primul rând orientarea celui care efectuează screeningul ecografic către cea/cele mai plauzibile tipuri de MC în funcție de aspectul ecografic al secțiunilor de 4 camere și 3 vase. Astfel, deși cel care efectuează screeningul ecografic poate nu este supraspecializat în evaluarea cardiacă fetală, utilizând acest algoritm, va reuși să își contureze o imagine asupra tipului de MC pe care o are fătul și poate să ofere explicații suplimentare părinților, realizând o informare corectă. Acest algoritm de diagnostic nu își propune să înlocuiască evaluarea ecocardiografică extinsă a cordului fetal, care este întotdeauna obligatorie atunci când este detectată sau suspionată o MC.

5. Contribuții personale

Activitatea depusă pentru realizarea studiilor doctorale s-a desfășurat pe parcursul a 3 ani și jumătate, în cadrul INSMC „Alessandrescu-Rusescu”, unde mi-am desfășurat activitatea ca medic rezident și apoi ca medic specialist.

În primă etapă, pentru stabilirea clară a obiectivelor a fost necesară o documentare riguroasă din literatura de specialitate și aflarea ultimelor noutăți și tendințe în evaluarea cardiacă fetală atât la nivel național cât și internațional, prin participarea la congrese și cursuri naționale și internaționale pe această temă. După stabilirea și dezvoltarea obiectivelor și a direcțiilor de cercetare a urmat partea de colectare a datelor necesare pentru realizarea studiilor doctorale.

Am participat personal în colectarea datelor și a cazurilor incluse în teza de doctorat. Astfel, am documentat și inclus cazuri de MC găsite personal în perioada activității mele de medic rezident și specialist în cadrul INSMC „Alessandrescu-Rusescu”, sub îndrumarea Prof. Dr. Suci Nicolae. De asemenea, am utilizat și cazuri din arhiva personală a Conf. Dr. Herghelegiu Doru, Dr. Veduță Alina și Dr. Duță Simona, astfel reușind să strâng o colecție apreciabilă de 101 cazuri de MC.

Pentru realizarea studiilor am dezvoltat personal metodologia și am elaborat materialul științific necesar implementării lor. Am conceput bazele de date necesare înregistrării informațiilor obținute din studiile efectuate. Am analizat și interpretat rezultatele obținute în urma efectuării studiilor.

Rezultatele studiilor doctorale au venit să completeze datele din literatură în ceea ce privește ecocardiografia fetală și screeningul pentru malformații cardiace, dar au adus și puncte de vedere și idei originale privind evaluarea cardiacă fetală. În primul studiu, am ales un mod original de a prezenta malformațiile cardiace prin intermediul imaginilor de 4 camere și 3 vase, punând accentul pe principalele detalii ecocardiografice utile pentru stabilirea diagnosticului. În al doilea studiu, ca element de originalitate, am comparat impactul nivelului de pregătire al medicilor supraspecializați în medicină fetală cu al celor care nu sunt supraspecializați, privind rata de detecție a malformațiilor cardiace în primul trimestru de sarcină, utilizând un protocol simplificat, bazat pe imaginile de 4 camere și 3 vase. În al patrulea studiu, elementul de originalitate îl constituie protocolul simplificat propus, bazat pe imaginile de 4 camere și 3 vase și comparația performanțelor acestuia cu protocolul extins de ecocardiografie, rezultatele obținute, privind ratele de detecție, fiind similare.

Ca o sinteză a datelor obținute din cele 3 studii amintite anterior, am conceput două scheme de diagnostic pentru malformațiile cardiace, în trimestrul unu și trimestrele doi-trei, ce au la bază doar imaginile de 4 camere și 3 vase, prezentate sub forma studiilor trei și cinci. Aceste scheme de diagnostic originale, alături de screeningul simplificat al cordului fetal, bazat doar pe secțiunile 4 camere și 3 vase constituie aportul acestei teze de doctorat în dezvoltarea screeningului cardiac fetal, această abordare nemaifiind întâlnită în articolele sau cărțile pe care le-am parcurs pentru documentarea și redactarea tezei de doctorat. Pe viitor aceste idei și metode de screening simplificat al cordului fetal, prezentate în lucrarea de doctorat pot constitui bazele unor studii mai ample, care să confirme validitatea rezultatelor obținute și în final să contribuie la îmbunătățirea ratei de detecție a MC fetale.

Bibliografie Selectivă

- [1] C. B. Coulam, S. Britten, and D. M. Soenksen, “Early (34-56 days from last menstrual period) ultrasonographic measurements in normal pregnancies.,” *Hum. Reprod.*, vol. 11, no. 8, pp. 1771–4, Aug. 1996.
- [2] A. Rempen, “Diagnosis of viability in early pregnancy with vaginal sonography.,” *J. Ultrasound Med.*, vol. 9, no. 12, pp. 711–6, Dec. 1990.
- [3] B. S. Hertzberg, B. S. Mahony, and J. D. Bowie, “First trimester fetal cardiac activity. Sonographic documentation of a progressive early rise in heart rate.,” *J. Ultrasound Med.*, vol. 7, no. 10, pp. 573–5, Oct. 1988.
- [4] J. I. Hoffman, “Natural history of congenital heart disease. Problems in its assessment with special reference to ventricular septal defects.,” *Circulation*, vol. 37, no. 1, pp. 97–125, Jan. 1968.
- [5] J. I. Hoffman and R. Christianson, “Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up.,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 42, no. 4, pp. 641–7, Oct. 1978.
- [6] J. I. E. Hoffman, “Incidence of congenital heart disease: I. Postnatal incidence,” *Pediatr. Cardiol.*, vol. 16, no. 3, pp. 103–113, 1995.
- [7] J. I. E. Hoffman and S. Kaplan, “The incidence of congenital heart disease.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 39, no. 12, pp. 1890–900, Jun. 2002.
- [8] H. Dolk, M. Loane, E. Garne, and European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group, “Congenital Heart Defects in Europe: Prevalence and Perinatal Mortality, 2000 to 2005,” *Circulation*, vol. 123, no. 8, pp. 841–849, Mar. 2011.
- [9] D. Van Der Linde *et al.*, “Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: A systematic review and meta-analysis,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 58, no. 21. Elsevier USA, pp. 2241–2247, 15-Nov-2011.
- [10] “MORTALITATEA INFANTILĂ ÎN ROMÂNIA 2018,” 2018.
- [11] B. J. Holland, J. A. Myers, and C. R. Woods, “Prenatal diagnosis of critical

congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: A meta-analysis,” *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 45, no. 6, pp. 631–638, Jun. 2015.

- [12] C. G. Herghelegiu, D. Herghelegiu, A. Neacșu, I. D. Suciu, and N. Suciu, “The 3-vessel view as a means of screening for conotruncal malformations,” *Obstet. Ginecol. (Bucur)*, vol. LXVIII, no. 1, pp. 42–45, 2020.
- [13] C. G. Herghelegiu, D. Herghelegiu, A. Neacsu, I. D. Suciu, and N. Suciu, “Congenital heart diseases that are detectable using the three-vessel view,” *Rev. Ginecol.*, vol. 28, no. 2, pp. 14–17, 2020.
- [14] C. G. Herghelegiu, S. F. Duta, A. Neacsu, N. Suciu, and A. Veduta, “Operator experience impact on the evaluation of still images of a first trimester cardiac assessment protocol,” *J. Matern. Neonatal Med.*, pp. 1–5, Jun. 2020.

Listă cu lucrări științifice publicate

Articole ISI:

F. Perde, C. G. Herghelegiu, A. G. Iosifescu, I. Crîngu, L. Luca, and M. Dragu, “Pulmonary artery aneurysm in a marfanoid adult patient with unoperated functional single ventricle and levo-transposition of the great arteries,” *Rom J Leg Med*, vol. 26, pp. 363–368, 2018. (<http://www.rjlm.ro/system/revista/48/363-368.pdf>) (IF - 0.48)

C. G. Herghelegiu, S. F. Duta, A. Neacsu, N. Suciu, and A. Veduta, “Operator experience impact on the evaluation of still images of a first trimester cardiac assessment protocol,” *J. Matern. Neonatal Med.*, pp. 1–5, Jun. 2020. (<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2020.1774873?journalCode=ijmf20>) (IF – 1.7)

Articole B+:

C. G. Herghelegiu, D. Herghelegiu, A. Neacșu, I. D. Suciu, and N. Suciu, “The 3-vessel view as a means of screening for conotruncal malformations,” *Obstet. Ginecol. (Bucur.)*, vol. LXVIII, no. 1, pp. 42–45, 2020. (<https://www.medicub.ro/reviste/obstetrica-si-ginecologia/the-3-vessel-view-as-a-means-of-screening-for-conotruncal-malformations-id-3037-cmsid-103>)

C. G. Herghelegiu, D. Herghelegiu, A. Neacsu, I. D. Suciu, and N. Suciu, “Congenital heart diseases that are detectable using the three-vessel view,” *Rev. Ginecol.*, vol. 28, no. 2, pp. 14–17, 2020. (<https://www.medicub.ro/reviste-de-specialitate/ginecologia-ro/malformatii-cardiace-fetale-detectabile-pe-sectiunea-de-trei-vase-id-3175-cmsid-65>)

Articole ISI Proceedings:

C. G. Herghelegiu, I. Dragan, N. Suciu, and N. D. Oprescu, “A Simplified Protocol for Congenital Heart Disease,” in *5TH CONGRESS OF THE ROMANIAN SOCIETY OF ULTRASOUND IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY*, 2017, pp. 298–302

Prezentări Congrese:

Simplifying the congenital heart disease screening using less cardiac views. Cătălin Gabriel Herghelegiu, Adrian Brăduț Ionașcu, Nuți Daniela Oprescu, Nicolae Suciu. 1st International Perinatal TOTAL Health Congress: The First Thousand Days of Life. Sinaia, ROMANIA, 27-30 June, 2018

Advantages and limits of fetal cardiac interventions. Cătălin Gabriel Herghelegiu, Gabriela Coman, Laura Andreea Ciutacu, Nuți Daniela Oprescu. 1st International Perinatal TOTAL Health Congress: The First Thousand Days of Life. Sinaia, ROMANIA, 27-30 June, 2018

EP14.03: Taussing-Bing heart, C. G. Herghelegiu, D. Herghelegiu, D. N. Oprescu, C. Ionescu, and N. Suciu, *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 54, no. S1, pp. 313–313, ISUOG Congress Oct. 2019.