



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

***Agenezia de corp calos – criterii de diagnostic
antenatal și evoluție postpartum***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. DR. BOGDAN MARINESCU

Student-doctorand

NICA ELISA VENERA

2021

CUPRINS

Introducere.....	4
Capitolul I	
I.1. Malformațiile sistemului nervos.....	7
I.2. Agenezia de corp calos.....	7
I.3. Anomalii de corp calos.....	8
Capitolul II	
II.1. Perfecționarea metodologiei de diagnostic.....	10
II.2. Agenezia corpului calos - caracteristici directe și indirecte.....	11
Capitolul III	
III.1. Cazuri asociate patologic ageneziei de corp calos.....	13
Capitolul IV	
IV.1. Evoluția copiilor născuți cu ACC.....	14
Capitolul V	
V.1. Introducere. Motivația studiului.....	16
V.2. Obiective.....	16
V.3. Material și metodă.....	17
V.3.1. Protocol de urmărire. Constituirea lotului de studiu.....	17
V.3.2. Criterii de includere.....	19
V.3.3. Criterii de excludere.....	19
V.3.4. Investigații imagistice.....	19
V.3.5. Evaluarea postpartum.....	21
V.3.6. Lotul de studiu.....	21
V.3.7. Analiza statistică.....	22
V.3.8. Limitele studiului.....	22
V.4. Rezultate și discuții.....	24
V.4.1 Generalități.....	24

V.5.Observații privind ACC și evoluția postpartum.....	28
V.6. Observații privind semnele ecografice precoce de diagnostic.....	30
V.6.1. Măsurători ecografice de trimestrul I.....	30
Capitolul VI	
VI.1. Discuții.....	33
VI.2. Concluzii.....	35
Bibliografie.....	37

Introducere

Domeniul de progres în medicina clinică a ultimilor 30 de ani a fost reprezentat de tehnologiile de imagistică, iar prin aceasta, aproape toate specialitățile din medicină au fost implicate într-un avans incredibil. Poate că tendința cea mai semnificativă a fost dezvoltarea și introducerea de metode de imagistică care nu utilizează radiații ionizante, cum ar fi ultrasonografia și imagistica prin rezonanță magnetică (RMN).

Se ia în considerare mai ales vârsta pacientului expus, deoarece este foarte probabil ca celulele care se divid rapid să fie mai sensibile la efectele dăunătoare ale radiațiilor. O malignitate indusă poate avea mulți ani de dezvoltare, așadar o vârstă mai mică este întotdeauna un risc crescut. Prin urmare, imagiștii sunt foarte dornici să limiteze expunerea la radiații la copii, ori de câte ori este posibil.

Este imperativ ca fătul în curs de dezvoltare să nu fie expus radiațiilor inutile din cauza riscurilor cunoscute de teratogenitate și tumori. Deși metodele bazate pe raze X de vizualizare a fătului au fost utilizate în trecut, acest lucru nu se mai justifică acum iar iradierea mamei în timpul sarcinii ar trebui să fie exclusă. Evaluarea fetală prin imagistică, prin urmare, este tărâmul metodelor care nu utilizează radiația ionizantă.

Introducerea ecografiei în obstetrică în anii 1970 și extinderea sa ulterioară a avut un efect major asupra practicii clinice.

Majorității femeilor li se oferă screening fetal în cel de-al doilea trimestru. Pe scară largă utilizarea ultrasonografiei în imagistica neonatală a cimentat această metodă ca fiind metoda de evaluare a fătului și nou-născutului.

Este ușor de prezis că RMN-ul ar trebui să aibă o importanță deosebită în evaluarea fetală și neonatală, dar este rezonabil să se extrapoleze de la experiența cu populația adultă, că ecografia și RMN-ul trebuie utilizate în mod complementar.

De asemenea, problemele cu utilizarea RMN-ului au fost multiple - inclusiv prețul, accesul limitat, și piedicile practice care necesită frecvent anestezie/sedare la nou-născuți. Multe lucruri s-au schimbat și introducerea imagisticii RMN ultrarapide la sfârșitul anilor 1990 a făcut ca RMN-ul fătului să fie o opțiune realistă.

RMN-ul, în general, este excepțional de bun pentru neuroimagistică și nu este surprinzător faptul că în cea mai mare parte, RMN-ul fetal s-a concentrat asupra creierului și coloanei vertebrale. (ISUOG Education Committee. Chair, 2007)

Patologia sistemului nervos central poate apărea devreme în sarcină, încă din primul trimestru. Recent însă, nu sunt lipsite mijloacele de detecție ale anomaliilor, putându-le evidenția încă de la 10 săptămâni. Evident, pe acest lucru ne bazăm când spunem că „detectarea precoce reprezintă cel mai important avans al perinatologiei moderne”.

Anterior vârstei gestaționale de 20 de săptămâni se alege ca modalitate de screening ultrasonografia, întrucât fătul este examinat de multiple ori, în vederea excluderii patologiei cromozomiale sau a malformațiilor ușor vizibile până la această dată. Specialiștii în neurosonografie evită utilizarea rezonanței magnetice când nu există motive întemeiate, considerând aportul de rezutate fals pozitive a acesteia și cred cu tărie că “În mâinile potrivite, ecografia fetală este similară rezonanței magnetice” (RM) (Timor-Tritsch, et al., 1993).

Rezonanța magnetică este investigația preferată în cazul unei paciente cu oligoamnios, obeză sau atunci când sunt suspectate scleroza tuberoasă cerebrală sau asfixia acută.

Un amalgam între aceste două instrumente imagistice - RM și ultrasonografie - este de mare ajutor în cazul unor complicații determinate de traume, sângerări, tumori sau infecții cu citomegalovirus, sau alte virusuri, la nivelul sistemului nervos central (SNC) fetal (Kurjak, et al., 2012). În scopul stabilirii unui plan terapeutic corect, în urma investigațiilor, se recomandă un cadru multidisciplinar de opinii.

Creierul fetal este un organ extrem de complex, cu dezvoltare pe dimensiune și funcție de-a lungul tuturor celor trei trimestre de sarcină și cu siguranță și după aceea.

Pe măsură ce ecografia și rezonanța magnetică nucleară devin mai sofisticate, structurile cerebrale pot fi vizualizate în detalii din ce în ce mai fine, în plin proces de maturare. (Rossi & Prefumo, 2014), (Gobius & Richards, 2011)

Acest proces complicat este tipic ontogenezei umane. El este supus stimulilor externi care intervin în așa numita perioadă critică, specifică fiecărei structuri în parte. Funcțiile neurologice devin mature în jurul vârstei de 10 ani, iar cele psihice în jurul vârstei de 14 - 16 ani.

La copilul nou-născut, dezvoltarea sistemului nervos nu este definitivă funcțional, acesta oferă doar posibilități grosiere de supraviețuire, prin procesele de la nivelul trunchiului cerebral: „nou-născutul este o ființă subcorticală, dar în plin proces maturational” (Foișoreanu, 1976)

Parametrii ecografici fetali, alături de testele biochimice materne au fost folosiți eficient ca predictor ai majorității aneuploidiilor, avortului și morții fetale, nașterii premature, preeclampsiei, diabetului gestațional sau restricției de creștere intrauterină.

Gravidele sunt monitorizate la nivel internațional prin 2 morfologii de trimestrul 1 și 2, consulturile obstetriceale diferind mult de la un stat la altul, în funcție de posibilitățile accederii la aparatură medicală – în speță la tehnica imagistică, perfecționarea personalului, probleme de ordin medico-legal, etc (Zorilă, 2018).

Sistemul Nervos Central (SNC) fetal este cea mai studiată structură, alături de cord. Defecte în apariția sau funcționalitatea sa putând determina handicap major, el este de asemenea sediul comun al patologiilor date de aneuploidii.

Capitolul I

I.1. Malformațiile sistemului nervos

Malformațiile sistemului nervos central sunt definite ca „anomalii morfologice legate de oprirea în dezvoltare sau dezvoltarea anormală a structurilor cerebrale cu aspect clinic heterogen și cauze variate”. Acestea sunt diferite de distrugerile structurilor deja formate. Această distincție este formală din două motive:

- Orice cauză care acționează antenatal, dar după formarea sistemului nervos, poate avea influențe asupra dezvoltării viitoare a sistemului nervos central, uneori cu consecințe mai grave decât agresiunea inițială
- Nu este întotdeauna ușor de diferențiat o tulburare de genезă de una de distrucție ulterioară, pentru că în cazul ultimei variante se produce resorbție tisulară fără cicatrice glială

În practică, se grupează sub termenul de malformații toate modificările morfologice ale creierului constituite înainte de naștere, indiferent de momentul producerii lor (Măgureanu, 1999).

I.2 Agenezia de corp calos

Agenezia de corp calos constituie cel mai sever defect în formarea plăcii comisurale. Se poate vorbi de agenezie totală sau parțială de corp calos, iar în cazul absenței sale există sindroame multiple în care se constată de asemenea, absența comisurilor anterioare și celei hipocampice, caz în care partea mediană cerebrală este lipsită de orice fibră interemisferică. Toate acestea sunt considerate tulburări de migrare neuronală, cu etiologie multiplă, de origine cromozomială, în cazul trisomiilor, toxică – alcool sau alte defecte metabolice. Cauza genetică prin transmitere autozomal recesivă este și ea vizată, cauza virală, sau mulți alți factori de mediu. Drastic este atunci când acest defect apare fără a găsi o cauză clară, spre neliniștea părinților și a medicilor, deopotrivă.

Tabloul clinic non-sindromic este destul de silențios cu involuție intelectuală și motorie în timp îndelungat, uneori greu de perceput chiar și de cei din jur, rareori evidențiindu-se prin macrocranie moderată. Copiii pot să aibă aparent o dezvoltare bună cu deprecierea acesteia în timp, mai ales în perioada școlară sau pot avea direct retard mintal, tulburări motorii, crize epileptice sau hipertelorism. Formele sindromice includ mai multe

posibile sindroame - cele mai importante: Sindromul Aicardi, Sindromul Shapiro, Sindromul Ashermann, Sindromul oro- digito -facial (Papillon-Leage- Psaume), Lipomul de corp calos, patologii descrise în amănunt în teza de față.

Așadar, corpul calos este structură anatomică importantă ce leaga cele două emisfere cerebrale.

Rolul său este de a favoriza schimbul de informații între cele două emisfere cerebrale, devenind astfel important în limbaj, citit, scris, atenție, memorie, emoții și trăiri.

Pentru a înțelege importanța acestei structuri trebuie spus ca ea lipsește de la păsări, reptile, amfibieni, pești și chiar la mamiferele inferioare.

Agenezia de corp calos este o afecțiune destul de frecventă ce apare în unul până la trei cazuri, la 1000 de nașteri.

La majoritatea pacienților semnele clinice apar înainte de 2 ani de viață și se manifesta prin:

- craniu cu dimensiuni mai mari, rar craniu mai mic,
- întârziere în dezvoltarea motorie,
- retard mintal (de la ușor la sever),
- convulsii,
- dificultăți de limbaj,
- dificultăți de exprimare,
- dificultăți de înțelegere.

Se asociază de asemenea, cu alte malformații cerebrale secundare formării necorespunzătoare a creierului sau a disfuncției acestuia. Apariția acestei malformații nu presupune prezența tuturor simptomelor menționate sau afectarea neapărată și a altor organe, dar retardul este, de ce mai multe ori, prezent.

Diagnosticul ageneziei de corp calos se poate pune antenatal prin ecografie, RMN, sau după apariția simptomelor, când se încearcă identificarea unei cauze a simptomelor menționate prin CT, RMN, ecografie transfontanelară.

Identificarea antenatală a malformației se face în jurul vârstei de 20 săptămâni de gestație, iar decizia întreruperii sarcinii este destul de dificilă deoarece copilul s-ar putea dezvolta intelectual, normal.

Asocierea cu alte malformații cerebrale identificate prin RMN, sau modificări ale cariotipului fetal evidențiate prin amniocenteză sugerează o evoluție ulterior nefavorabilă copilului.

I.3. Anomalii ale corpului calos

Hipoplazie -scurtare

Hiperplazie - îngroșare

Agenezie – absență – parțială sau completă

Disgenezie și hipogenezie

Toate cele de mai sus sunt entități diferite și ar trebui depistate ecografic (hipoplazia este foarte dificil observată). Mai mult, frecvente malformații cerebrale pot opri formarea corpului calos - de exemplu encefalocelul sau evident, holoprozencefalia. În cazul acestor patologii, ele însele dictează evoluția fătului și a sarcinii, nu patologia studiată.

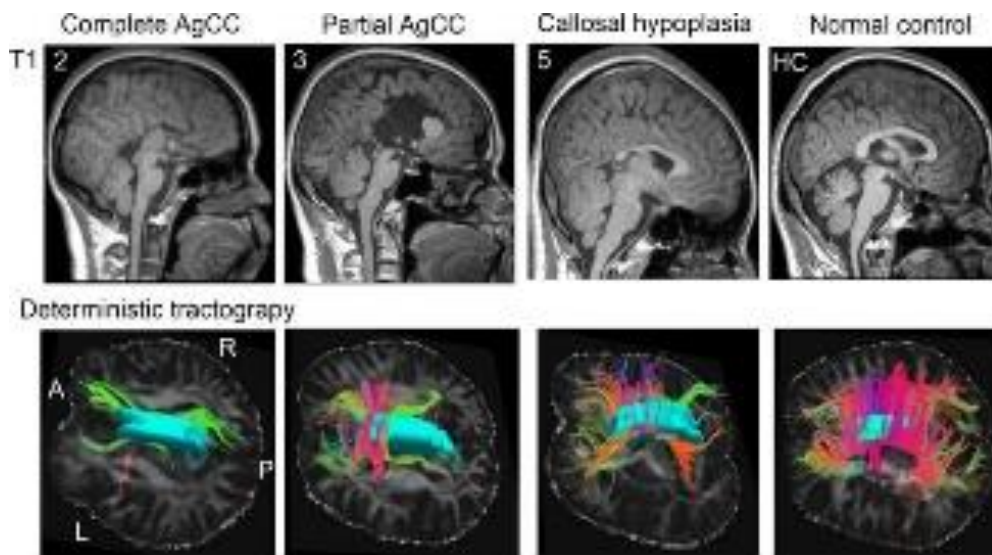


Figura I.1 -Patologia Corpului calos, examen de rezonanță magnetică nucleară și tractografie (Yuan, et al., 2020))

Capitolul II

II.1 Perfecționarea metodologiei de diagnostic

Vizualizăm în mod direct și indirect prin manevre ecografice sau RMN agenezia completă sau parțială de corp calos alături de hipoplazia lui, prin cazuri concrete.

Ecografic. Imaginea normală a corpului calos (menționat mai jos drept CC):

În imaginea sagitală, 2D, CC apare ca fiind un spațiu hipoecogen, delimitat superior și inferior de două linii ecogenice.

Planurile cele mai bune – sagital și coronal, transabdominal la feții în prezentație pelviană sau transvaginal – la feții în prezentație craniană.

Ecografia multiplan și transvaginală stabilește prezența CC, de asemenea artera pericalosală poate fi utilizată ca marker important, pentru că ea însoțește CC pe toată lungimea – foarte important în cazul pacientelor obeze sau o poziție fetală dificilă.

Ecografia 3D, 4D contrast imaging în C plane sunt foarte importante în planuri mid sagital.

Din păcate, calitatea ecografiei 2D e net superioară celorlalte, chiar dacă 3D e mai ușor de realizat.

Odată vizualizată ventriculomegalia se detaliază examenele ecografice în vederea depistării altor anomalii sau se asociază o examinare complementară – RMN –ul. Se îmbunătățește rata detectării altor anomalii în până la 50 % dintre cazurile văzute ecografic.

Cele mai multe tulburări de migrare corticală sunt prea subtile pentru a fi constatate prin ultrasonografie. (Li, et al., 2011)

Ventriculomegalia este adesea primul și unicul semn al unor anomalii sistemice asociate.

Cazurile cu ventriculomegalie izolată au evoluție diferită față de cele cu alte anomalii asociate, așadar vor fi luate în considerare imagini adiționale de RM.

Cazurile cu ventriculomegalie ușoară sau borderline au anomalii structurale în 41% dintre cazuri în timp ce grupul cu ventriculomegalie moderată menționează anomalii în 75% dintre cazuri (Chacko, et al., 2001).

RMN-ul a fost considerat util, în sprijinul sfatului antenatal, liniștind cuplul. Posibilitatea de a dovedi că ventriculomegalia este patologie izolată, este foarte importantă pentru prognostic (Zamfirescu & Vlădăreanu, 2017).

Nu există consens privind momentul optim pentru examinarea RMN, dar majoritatea autorilor sugerează că efectuarea acesteia mai târziu, în al doilea trimestru, în special după 25 de săptămâni, va oferi mai bune detalii despre dezvoltarea corticală (Aribandi, 2018).

Diagnosticul direct de agenezie completă de corp calos este întotdeauna dificil, din pricina necesității unor planuri perfecte coronal sau sagital nepermise de cele mai multe ori de fătul în mișcare, iar agenezia parțială de corp calos poate fi tehnic mai dificil de diagnosticat din cauza inconstanței semnelor indirecte (Blaicher, et al., 2003) RMN-ul fetal este util în evaluarea corpului calos și are sensibilitate înaltă în confirmarea prezenței sau absenței acestuia, deoarece structura este bine definită pe secțiunile axiale, sagitale și coronale.

În România, indicațiile pentru RM fetal nu se bazează pe un protocol local, ci se încearcă individualizarea deciziei, luând în considerare:

1. Ecografia nu furnizează un diagnostic cert;
2. Confirmarea diagnosticului nefast, evidențiat prin ultrasonografie;
3. Familia nu este mulțumită de diagnosticul oferit la ecografie și solicită second opinion;
4. Necesitatea confirmării diagnosticului printr-o altă modalitate pentru a lua o decizie cu privire la continuarea sarcinii;
5. RMN-ul hotărăște dacă există patologie asociată. (Zamfirescu & Vlădăreanu, 2017).

Cele de mai sus fiind explicate, RMN-ul fetal încă nu este folosit drept o examinare de rutină în cadrul diagnosticului prenatal, indicația efectuării lui stabilindu-se printr-o echipă multidisciplinară formată din: obstetrician, radioimagist și neonatolog pentru a evidenția cât mai multe detalii și a oferi șansa cuplului de a lua o decizie cât mai corectă.

II.2 Agenezia corpului calos - caracteristici directe și indirecte

Vizualizare directă

- Lipsa vizualizării CC și a CSP
- Măsurarea lungimii și grosimii (cu tabele de dimensiuni disponibile)
- Nomogramele disponibile raportează interval de predicție de 90% și nu e corect utilizarea percentilei a 5a pentru a diagnostica o patologie foarte puțin frecventă.

În practică este clară o dimensiune modificată a CC când diferența e foarte mare de la normal la patologic.

Așadar, cazurile cu deviație minimă de la normal, cel mai probabil nu vor fi vazute.

Totuși, ACC provoacă modificări indirecte ale creierului, acestea devenind primele indicii ale diagnosticului.

Semne indirecte:

- Lipsa CSP după 18 săptămâni
- Aspectul de lacrimă al ventriculilor laterali
- Ventriculul III, în lipsa CC, se extinde apărând ca un chist interemisferic
- Ventriculi laterali paraleli cu linia mediană
- Creșterea distanței între coarnele frontale
- Creșterea distanței interemisferice
- Linii ecogenice paralele (falx cerebri și marginile mediale ale emisferelor)
- Dilatarea coarnelor occipitale ale ventriculilor laterali
- Margine medială cu aspect concav al ventriculilor prin apariția fasciculelor Probst
- Dilatația ventriculului III
- Orientarea radială circumvoluțiunilor cerebrale mediale (normal orizontale)
- Ventriculomegalie borderline, moderată

Capitolul III

III.1 Cazuri asociate patologice

ACC a fost asociată cu anomalii craniene și extracraniene, respectiv cu anomalii cromozomiale și genetice.

Unele dintre aceste condiții asociate sunt subtile și dificil de identificat antenatal.

Amintim aici câteva dintre asocierile patologice ale unei agenezii de corp calos, urmând a le detalia la partea studiului personal:

- anomalii oculare cu afectarea retinei
- anomalii endocrine, prin tulburarea hipotalamusului,
- anomalii cardiace,
- anomalii urinare,
- anomalii ale limbii, gingiilor, degetelor
- anomalii SNC – heterotipii, pahigirii, polimicrogirii, malformații Dandy Walker, agenezii de vermis sau hipoplazii pontine.
- Asocieri cu diverse trisomii

Așadar, este necesară o scanare într-un centru cu un nivel ridicat de expertiză.

Astfel, RMN-ul este una din investigațiile care permit o vizualizare directă a CC. Acest lucru este important, deoarece diagnosticul de ACC prin ultrasunete a fost asociat cu o rată fals pozitivă, variind de la 0% la 20%. În contrast, RMN-ul poate confirma ACC, și mai ales, poate evalua dacă aceasta este completă sau parțială, detectează anomalii de rotație și heterotopie.

Capitolul IV

IV.1 Evoluția copiilor născuți cu ACC

Incidența anomaliilor de sistem nervos central la nou-născuți este de aproximativ 1%, mult peste apariția anomaliilor cardiace, reno-urinare sau ale membrelor. Acest lucru implică un grup semnificativ cu dizabilități importante, care vor conduce la costuri enorme ale îngrijirilor medicale conexe.

Absența corpului calos perturbă comunicarea interemisferică și limitează procesarea funcțiilor cognitive complexe. Cu toate acestea, nu există un singur fenotip neuropsihologic al persoanelor cu agenezie. De fapt, spectrul caracteristicilor clinice ale acestui defect este heterogen și depinde de foarte mulți factori, cum ar fi extinderea deteriorării corpului calos (completă sau parțială), zona deteriorată a acestuia, prezența și severitatea defectelor asociate, comorbiditățile clinice, precum și de amploarea de transfer interemisferic rezidual prin alte comisuri (anterioară, posterioară și hipocampală) (Guadarrama-Ortiz & Rosa-Arredondo, 2020).

Rezultatul dezvoltării neurologice pentru persoanele cu anomalii ale corpului calos este extrem de variabil chiar și între copiii care împărtășesc profiluri neuro-anatomice similare, și există adesea suprapunere semnificativă în performanța neuropsihologică între pacienții cu ACC completă și cei cu ACC parțială.

Întârzierea funcțiilor motorii și cognitive, epilepsia, și deficitul social și lingvistic sunt cele mai frecvente simptome raportate la persoanele cu ACC; în plus, ACC a fost legată de apariția autismului, schizofreniei și tulburărilor cu deficit de atenție.

Progresele în tehnicile de imagistică prenatală au dus la o creștere deosebită a ratei de detecție a ACC; cu toate acestea, consilierea prenatală atunci când un făt este diagnosticat cu această anomalie este încă dificilă.

Anomaliile cromozomiale sunt frecvente în ACC, mai ales atunci când sunt prezente anomalii asociate, iar testele prenatale invazive sunt de obicei efectuate în timpul sarcinii pentru a exclude aneuploidiile. Analiza Microarray cromozomială (CMA) permite detectarea delețiilor genomice mici și a duplicărilor care nu sunt observate în mod obișnuit în analiza citogenetică standard.

Dezvoltarea neuromotorie la feții cu ACC izolată a fost raportată a fi normală într-o mare majoritate a cazurilor, în special în agenezia completă, dar adesea modificările reale severe sunt depistate la vârsta școlară, după 6-7 ani când apar întârzierile intelectuale,

somnolența, convulsiile și tulburările de comportament, modificări vizibile de cele mai multe ori în societate.

Copiii cu această patologie au fost împărțiți în 3 categorii diferite (normali, cu dezvoltare la limită/moderată și retard-severe outcome). În plus, pentru a oferi o estimare mai obiectivă a performanței neurologice a acestor pacienți, s-a evaluat, de asemenea, neurodezvoltarea în termeni de (D'Antonio, et al., 2016):

- control motor brut
- control motor fin
- starea cognitivă
- epilepsie
- control vizual
- starea senzorială
- limbaj
- coordonare

Odata cu înaintarea în vârstă a copilului cu agenezie de corp calos, are loc o scădere considerabilă a coeficientului de inteligență (IQ) a acestuia (Moutard, et al., 2003).

Capitolul V – Studiu prospectiv

V.1.Introducere. Motivația studiului

Lucrarea, care urmează a fi parcursă încearcă să atragă atenția asupra unei structuri deosebit de importante, cu implicații majore neuro-motorii și sociale, fără de care nu ne-am defini ca ființe superioare.

Putem să ne exprimăm, să gândim, să executăm manevre fine, de mare precizie, doar în condiția unui corp calos prezent, complet și funcțional.

Numărul cazurilor de agenezie de corp calos (ACC) este mic dar asociază pentru familie și societate o povară crescută.

Importanța depistării absentei corpului calos, a generat o serie de studii în domeniu concomitent cu creșterea manualității în screeningul acestei patologii și dezvoltarea manevrelor de diagnostic. Diagnosticul cert se poate pune după a douăzecea săptămână de sarcină însă pentru gravida care trebuie să ia o decizie radicală, acest termen este uneori periculos.

Motivată de fascinația dar și de înalta responsabilitate a supravegherii și aducerii pe lume a fragilei ființe umane, lucrarea își sustine originalitatea prin testarea unor semne ecografice precoce de diagnostic a ACC - măsurarea ecografică a diametrelor mezencefalului și falx cerebri, calculul raportului celor două și evidențierea arterei pericalosale în trimestru I- propuse de literatura străină de specialitate, care nu se practică încă deocamdată în România.

V.2. Obiective

Studiul își propune aportul unui spor de cunoaștere care să contribuie la perfecționarea specialiștilor și a manevrelor de diagnostic precoce a ageneziei corpului calos astfel încât evaluarea afectării malformative să fie certă înaintea nașterii și să permită o conduită obstetricală și parentală optimă.

Obiective secundare:

- Diminuarea vârstei gestaționale de diagnostic a ageneziei corpului calos, ca, în condiția unei decizii radicale, aceasta și manevrele necesare să nu pună în pericol viața gravidei

- Evidențierea legăturii dintre agenezia - totală sau parțială - a corpului calos și dezvoltarea neurologică și socială a nou-născutului și copilului. Fie că este vorba de limbaj, motivație sau integrare a informației senzoriale, aceste funcții cognitive sunt definitorii pentru om.
- Diferența între numărul de boli asociate acestei maladii întâlnite prenatal și numărul celor constatate în perioada postnatală
- Încercarea de a prezice dezvoltarea ulterioară a copiilor născuți prematur în funcție de dimensiunile corpului calos sau în funcție de absența lui.

Încercăm să punem un diagnostic precoce astfel încât părinții să poată fi consiliați mai devreme, să aibă la dispoziție un interval de timp mai îndelungat pentru a lua o decizie (care adeseori se dovedește a fi radicală), iar în cazul în care se dorește întreruperea cursului sarcinii, acest act să fie mai puțin invaziv și cu complicații minime.

V.3. Material și metodă

V.3.1. Protocol de urmărire . Constituirea lotului de studiu

Studiul a debutat prin culegerea unor informații utile despre agenezia de corp calos, subiectul lucrării doctorale, cu citarea unor surse importante la nivel mondial în această patologie.

Pentru realizarea obiectivelor propuse am optat pentru un studiu de tip prospectiv, multi-centric.

A fost luat în observație un lot de 1074 paciente gravide, cu sarcină unică sau multiplă care s-au prezentat în clinica de obstetrică-ginecologie în perioada 2014 - iunie 2016, pentru monitorizarea ultrasonografică a sarcinii (peste 20 paciente/zi).

Studiul a fost realizat la Spitalul de Obstetrică și Ginecologie "Prof. Dr. Panait Sîrbu", dar și în mediul privat, cu observația că sarcinile au fost monitorizate de către același specialist obstetrician, cu competență în ultrasonografie obstetricală și ginecologică, autorul tezei.

Facem observația că alegerea atât a clinicilor cât și a subiecților studiului (cu toate că au răspuns anumitor criterii de selecție), a fost făcută întâmplător, fapt ce conferă reprezentativitate rezultatelor noastre.

Gravidele nu au caracteristici deosebite față de alte gravide din România. Putem afirma că rezultatele obținute se pot aplica oricărui caz diagnosticat cu ACC din țară,

monitorizat în condiții similare celor din clinicile înrolate în studiu, din punct de vedere al serviciilor hoteliere și al calității actului medical.

În vederea depistării malformațiilor fetale și excluderea anumitor sindroame genetice, am inclus în monitorizarea sarcinii

- morfologia fetală de trimestrul I, între 11,6-13,6 săptămâni- (s-a evaluat numărul de embrioni prezenți, implantarea sacului gestațional în uter, vârsta sarcinii, data probabilă a nașterii, riscul de sindrom Down sau alte boli cauzate de anomaliile cromozomiale; suplimentar s-au efectuat măsurătorile propuse de studiu ca semne precoce de ACC, măsurători care nu se efectuează frecvent în România și care reprezintă o noutate pentru protocolul de supraveghere a gravidei (vizualizarea arterei calosale, diametrele mezencefalului și al falx cerebri)

- morfologia fetală de trimestrul II, între 20-24 săptămâni- (s-a evaluat dezvoltarea fătului și aspectul diverselor organe; știut fiind că ultimul element anatomic care își încheie dezvoltarea este creierul fătului, s-a putut diagnostica ACC);

- morfologia fetală de trimestrul III, între 30-32 săptămâni. (s-a evaluat dezvoltarea fătului și încadrarea în limite normale).

Datorită creșterii manualității în screeningul ACC și dezvoltării manevrelor de diagnostic, incidența cazurilor ACC la nivel de clinică a crescut anual (6 în 2014, 8 în 2015, 9 în 2016).

După analizarea și măsurarea structurilor craniene incluzând corpul calos, s-a constituit pentru studiu un lot de **23 gravide** cu vârsta gestațională de peste 20 de săptămâni, *diagnosticate cu ACC*.

Diagnosticul a fost inițial ecografic, confirmat prin RMN doar la câteva cazuri. Evaluările au fost detaliate pentru a depista și alte anomalii ale sistemului nervos central sau extracerebrale.

Prin colaborarea cu alte specialități (geneticieni, neonatologi, pediatri, neurologi) s-a identificat asocierea cu patologii la nivel de gene (proliferare glială anormală, deleție 1p36), sindroame diverse (Aicardi) sau cauze infecțioase (Citomegalovirus).

V.3.2. Criterii de includere

Criteriile pentru includerea în patologia amintită respectiv, în studiu, sunt reprezentate de: lipsa punții de legătură între emisfere, colpocefalie (ventriculi laterali în forma tipică – tear drop), coarne anterioare ale ventriculilor laterali separate în aspect de “coarne de taur”, absența Cavum Septum Pellucidum, ascensionare a ventriculului III, dispunere radială a girusurilor, dezvoltarea anormală/absența arterei pericalosale (Paladini, et al., 2013).

SEMNE ECOGRAFICE INDIRECTE				
	absenta CSP			
	dilatarea atria si colpocefalie			
	separație clară între ventriculii laterali			
	coarne anterioare dispuse lateralizat, distanțate			
	elevație ventricul III			
	dispunere radială a girusurilor			
SEMNE ECOGRAFICE DIRECTE				
	absența corpului calos			
	absența unor părți ale corpului calos			

ACC a fost asociată cu anomalii craniene și extracraniene, respectiv cu anomalii cromozomiale și genetice (Glass, et al., 2008).

V.3.3. Criterii de excludere

Gravidele care nu întrunesc aspectele ecografice menționate mai sus, feți fără anomalii ale corpului calos

V.3.4. Investigatii imagistice

Diagnosticul ageneziei de corp calos se poate pune antenatal prin ecografie, RMN, sau dupa aparitia simptomelor, cand se încearcă identificarea unei cauze a simptomelor mentionate o prin CT, RMN, ecografie transfrontanelara.

Metodele imagistice aplicate in studiul nostru au fost ecografia si respectiv, imagistica prin rezonanta magnetica (RMN)

Pentru că dezvoltarea corpului calos are loc undeva între 12 și 18 săptămâni de gestație, s-a încercat testarea unor semne precoce de ACC in trimestrul I, iar în acest sens, s-au obținut măsurători ale mezencefalului și falx cerebri și s-a calculat raportul celor două, alături de examinarea Power Doppler a arterei pericalosale.

Practic, s-a căutat poziția celui de-al treilea ventricul, în vedere midsagitală, la 11-13 săptămâni de sarcină, pentru a se investiga un posibil potențial de diagnostic precoce, în funcție de distensia și deplasarea celui de-al treilea ventricul.



Figura V.2: Măsurătoarea mezencefalului și a falx cerebri (Nica, et al., 2020)

V.3.5. Evaluarea postpartum

Simptomele pacienților cu agenezie de corp calos (Moutard, et al., 2003) sunt foarte diferite de la individ la individ, însă există câteva criterii de luat în calcul, cum ar fi:

- tulburări vizuale,
- hipotonie generalizată,
- incapacitatea de coordonare a mișcărilor,
- tulburări de vorbire, de deglutiție,
- achiziții motorii întârziate,
- dificultăți de adaptare și integrare socială
- convulsii
- epilepsie
- modificări senzoriale
- dezvoltare cognitivă posibil modificată
- coordonare greoaie

Evaluarea postpartum s-a realizat prin:

- evaluare imagistică prin RMN la 2 luni și la 2 ani,
- evaluare clinică la 2/6/9luni/1an/2ani,
- evaluare psihometrică la 1 și la 2 ani

Examinările au fost facute de aceeași echipă de neurologi pediatri, prin criteriile de includere în scalele descrise în conținutul tezei de doctorat.

Evoluția postpartum (D'Antonio, et al., 2016), (Chadie, et al., 2008), conform criteriilor mai sus descrise a fost considerată ca fiind:

- normală (N), cu dizabilitate ușoară
- moderată (sau borderline) (B)
- severă (SO severe outcome)

V.3.6. Lotul de studiu

Toți cei incluși în studiu au avut agenezie de corp calos, parțială sau totală; s-au consemnat și două cazuri cu hipoplazie. Diagnosticul a fost inițial ecografic, confirmat prin RMN doar la câteva cazuri. Evaluările au fost detaliate pentru a depista și alte anomalii ale sistemului nervos central sau extracerebrale.

Lotul a fost constituit din 23 de cazuri ; la un numar de 8 sarcini, s-a renunțat până în săptămânile 24 de gestație conform dorinței părinților.

Feții extrași au avut din cele mai diverse anomalii și patologii.

Copiii născuți au fost investigați suplimentar prin scale psihometrice de către nurologi pediatri, psihologi și psihiatrii.

Vârsta copiilor din studiu se întinde între 12 și 70 de luni.

S-au găsit QI uri preponderent între 90-109 (normal), dar, de asemenea și valori sub 69 (pentru 3 dintre cazuri).

Interesant este că unii copii deși evaluați ca deținând un QI în intervalul normal, de la un an la altul s-au depreciat, apărând o ușoară încetinire în funcțiile cognitive, nu și motorii, (lucru constatat până în momentul prezent).

V.3.7. Analiza statistică

Informațiile culese în condiții de confidențialitate și siguranță au fost introduse într-o bază de date Excel, prelucrată ulterior cu IBM SPSS Statistics 20. Unitatea de observare a fost reprezentată de fătul diagnosticat cu ACC.

Întrucât timpul alocat unei consultații este relativ redus și se axează pe consultarea pacientei, ne-am rezumat la consemnarea unui set restrâns de informații, cele referitoare la nivelul de școlarizare, eventuala expunere profesională la noxe, APP malformative personale sau colaterale, screeningul biochimic....fiind considerate redundante pentru tema abordată.

Variabilele de interes au fost grupate în:

- caracteristici ale sarcinii (varsta gravidei, paritate, FIV, vârsta gestațională, patologie asociată sarcinii, cariotipare, finalizarea sarcinii, tipul nașterii, data nașterii sau a întreruperii cursului sarcinii,
- diagnostic ACC (săptămâna de diagnostic, tip ACC, parte absentă, asocieri patologice)
- metode de diagnostic (investigații imagistice, măsurători ecografice, săptămâna de diagnostic) evoluție postpartum (sexul fetal, vârsta copilului la data evaluării, nivel dezvoltare, dizabilitate).

S-au calculat indicatori specifici de statistică descriptivă (frecvențe, indicatori de tendință centrală și dispersie); după testarea condițiilor de normalitate a seriei de valori, s-au aplicat teste de comparație specifice loturilor mici, analiză de corelație și regresie liniară; analiza s-a aplicat la nivel de lot general și stratificat, în raport cu variabilele de interes considerate; interpretarea rezultatelor s-a făcut pentru un prag de semnificație p sub 0.05.

Rezultatele s-au considerat cu un nivel de încredere de 95%. Reprezentarea grafică a rezultatelor s-a făcut sub forma graficelor tip coloane (pentru frecvența), “placintă-pie” (pentru structura) și box-whisker (seriile numerice)

V.3.8. Limitele studiului

Având în vedere noutatea subiectului abordat, protocolul de desfășurare a studiului și mai ales interpretarea rezultatelor, a trebuit să țină cont de anumite condiționări:

ACC este o boala congenitala rară, cazurile diagnosticate sunt foarte puține.

Datorită costului ridicat și decontării parțiale a acestor investigații de către CAS, prea puține pacienți își permit cariotipare sau RMN.

Anomaliile de dezvoltare în cazul copiilor diagnosticați cu o astfel de patologie nu sunt precis delimitate.

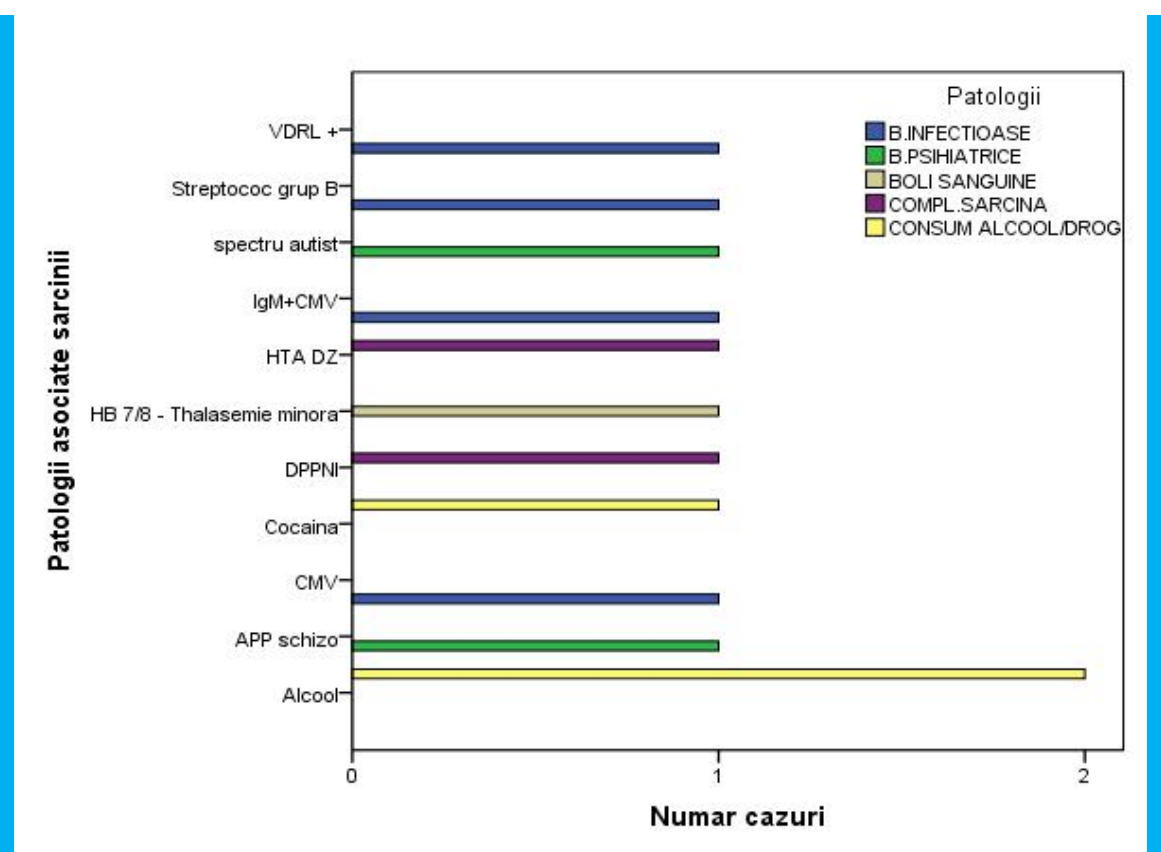
Copiii niciodată nu sunt urmăriți pe perioade lungi (Hofman, et al., 2020), lucru pe care încercăm să-l schimbăm prin studiul de față având în vedere deprecierea funcțiilor cognitive odată cu înaintarea în vârstă. Se consideră prin studii la adulții depistați întâmplător cu ACC faptul că se poate face o stadializare clară a celor cu dezvoltare normală versus borderline în timpul educației școlare gimnaziale.

V.4. Rezultate și discuții

V.4.1. Generalitati

Am considerat necesară descrierea gravidelor și a sarcinii în încercarea de a identifica un profil al populației la care produsul de concepție prezintă aceasta malformație congenitală. Etiologia bolii nu este clarificată, studiile în domeniu au evidențiat că orice pacientă gravidă prezintă riscul ca fătul să aibă o malformație congenitală, un defect cromozomial sau genetic.

Tabloul patologiei asociate sarcinii a fost dominat de bolile infecțioase (4 cazuri), urmate de cele aferente unui stil de viață nesănătos (consum abuziv de alcool, droguri) (3 cazuri); s-au consemnat la egalitate (cate 2 cazuri) complicații ale sarcinii și respectiv boli psihiatrice (grafic nr.1).



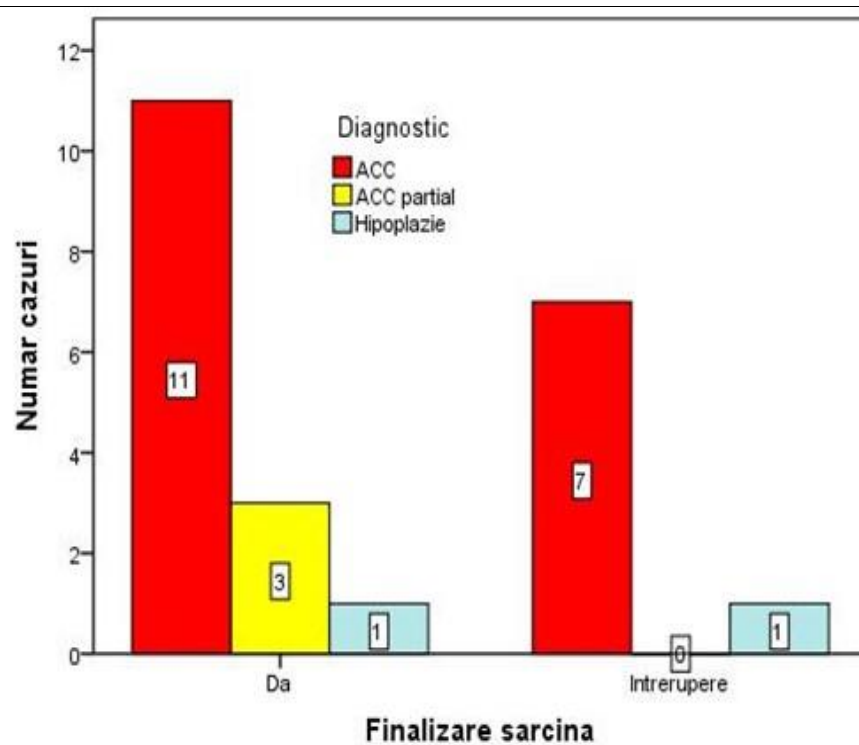
Grafic nr.1 - distributia patologiilor asociate sarcinii (numar cazuri, indiferent de modul de finalizare a sarcinii)

Tabel V.1.Vârsta gestațională de diagnostic imaginistic în raport cu mijloacele de investigație utilizate

MjInvest	varsta gestaționala (saptamani)				
	N	Medie	Dev.Std.	Minimum	Maximum
RMN	3	22,333	1,5275	21,0	24,0
US	18	22,244	1,2761	20,0	24,5
US,RMN	2	23,200	1,1314	22,4	24,0
Total	23	22,339	1,2663	20,0	24,5

Tabel nr.V.2 Distribuția asociativă a cazurilor de ACC în raport cu tipul ACC și finalizarea sarcinii

Finalizare Sarcină	Diagnostic		
	ACC complet	ACC parțial	Hipoplazie
Întrerupere sarcină	7		1
Naștere cezariană	8	2	
Naștere vaginală	3	1	1



Grafic nr 2 - Distribuția ACC în raport cu tipul ageneziei și modul de finalizare a sarcinii

Tabel nr.V.3 Distribuția asociativă a cazurilor în raport de ACC și patologia asociată sarcinii (nr cazuri)

Patologie asociata sarcinii			Diagnostic			Total
			ACC	ACC parțial	Hipoplazie	
BOLI INFECTIOASE	CMV				1	1
	IgM+CMV			1		1
	Streptococ grup B	1				1
	VDRL +	1				1
	Total	2	1	1		4
BOLI PSIHATRICE	APP schizo	1				1
	spectru autist			1		1
	Total	1		1		2
BOLI SANGUINE	HB 7/8 - Talasemie minora	1				1
	Total	1				1
COMPLICATII SARCINA	DPPNI	1				1
	HTA DZ	1				1
	Total	2				2
CONSUM ALCOOL/DROG	Alcool	1	1			2
	Cocaina	1				1
	Total	2	1			3

Tabel nr.V.4. Detalii asocieri ACC

Diagnostic/asocieri		Frecvența
ACC Completa	acondroplazie, frunte proeminenta	1
	chist interemisferic	1
	displazie septo-optică	1
	hidronefroza gr 4, formatiune 5 cm parenchim renal drept, encefalocel occipital	1
	hipertrofie de clitoris, agenezie de labii mari	1
	Microcefalie	1
	rinichi polichistic	1
	scolioză,DWM	1
	sdr alcoolic, cheilognatopalatoschizis	1
	suspiciune trisomie 18	1
	tetralogie Fallot, cheilognatopalatoschizis	1
	trisomie18	1
	VSD	1
	VSD, cheilognatopalatoschisis, genu valgum	1
	VSD, polidactilie postaxială	1
	Total	15
Hipoplazie	calcificări intracraniene,hepatomegalie, restricție de creștere	1

V.5. Observații privind ACC si evoluția postpartum

A fost evaluat un număr de 15 copii (10 de sex Feminin, 5 de sex Masculin), din care 3 prematuri, de sex feminin. (Doi subiecți proveneau din sarcini FIV, nașteri prin cezariene, la termen; din cele 15 sarcini 10 au avut loc prin cezariană, una înainte de termen; celelalte 5 sarcini au fost vaginale, două dintre ele premature).

În cazul nou-născuților de sex masculin grosimea corpului și splenium și diametrul anteroposterior al genu sunt invariabil mai mari.

La nou-născuții prematuri, grosimea și lungimea CC pot prezice dezvoltarea neurologică a copilului respectiv. Așadar retardul neuromotor, apare când CC este scurt antero-posterior, cu grosime mica.

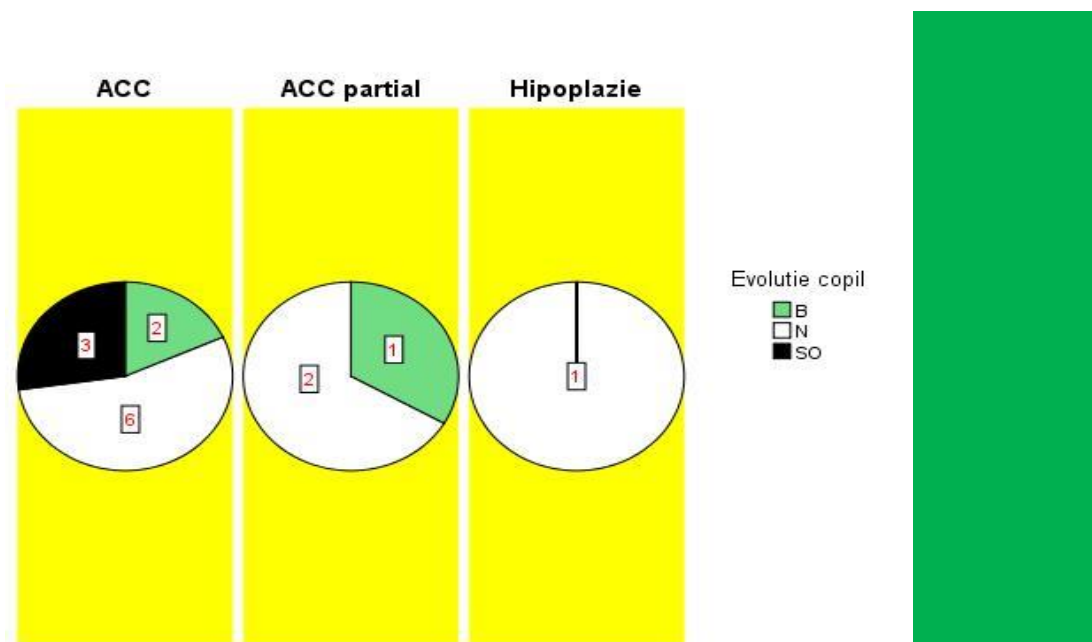
Prematurii a căror lungime a CC nu depășește 40 mm, cu o grosime sub 4.7 mm vor avea indubitabil o dezvoltare neurologică anormală. (Patrizia Vergani, et al., 1994)

Pacienții de obicei au convulsii -40%, întârziere mintală -80%, defecte de văz sau auz, întârziere în deprinderea unor obiceiuri de igienă sau mâncat, comportament dăunător față de sine, sunt foarte temperamental (Doherty, et al., 2006).

Dezvoltarea neurocomportamentală a fost împărțită în 3 categorii diferite pe care le-am considerat:

- Dezvoltare normală (N)
- Dezvoltare medie sau borderline (B)
- Dezvoltare cu tulburări neurocomportamentale severe (SO)

Rezultatele evaluării copiilor conform criteriilor descrise în metodologie au evidențiat o frecvență majoritară (9 cazuri, 60%) a copiilor normali (N); ca „severe outcome” (SO) au fost identificați 3 copii (20%) , cu ACC complet (grafic.3).



Legenda: N= normal, SO = evolutie severă/Severe Outcome , B = borderline

Grafic nr.3..structura subploturilor de diagnostic ACC in raport de dezvoltarea copilului

V.6. Observatii privind semne ecografice precoce de diagnostic

V.6.1 Măsurători ecografice de trimestru I

Acest capitol a vizat posibilitatea scăderii vârstei gestaționale pentru depistarea ACC prin testarea unor semne ecografice indirecte care ar putea sugera ACC încă din primul trimestru de sarcina.

Examinare ecografică 2 și 3D între săptămânile 12 și 14 a permis, alături de examinare Power Doppler a arterei pericalosale (Conturso, et al., 2015), (Díaz-Guerrero, et al., 2013), obținerea unor măsurători ale mezencefalului (parte a trunchiului cerebral) și respectiv falx cerebri (parte a dura mater care desparte cele doua emisfere); s-a calculat raportul celor două (raportul diametrului mezencefalic vs diametrul falx cerebri), raportul supraunitar fiind considerat în bibliografia consultată (Lachmann, et al., 2013) ca sugestiv în apariția ageneziei de corp calos. La feții normali valoarea acestui raport este sub 1.

Tabel.V.5.Măsurătorile ecografice ale midbrain și falx cerebri la feții cu ACC în raport cu diagnosticul ACC

Diagnostic ACC/ masuratori		CRL (mm) (LN:45-84)	Midbrain (mm) (LN : 3.7÷6.5)	Falx cerebri (mm) (LN : 6.5÷12.1)	RATIO (LN : 0.5÷0.8)
ACC completa	Medie	71,01	8,20	6,66	1,2394
	Std. Dev.	7,46	1,37	1,09	0,17
	Minimum	60,0	6,00	4,90	1,0000
	Maximum	81,0	10,20	9,24	1,4778
	N	15	15	15	15
ACC partial	Medie	72,33	7,99	6,89	1,1593
	Std. Dev.	6,56	2,50	1,83	0,22
	Minimum	68,1	5,50	5,80	0,9354
	Maximum	79,9	10,50	9,00	1,3759
	N	3	3	3	3
Hipoplazie	(N=1)	54,0	6,90	6,80	1,0147
Total lot	Medie	70,32	8,09	6,71	1,2149
	Std. Dev.	7,99	1,49	1,14	0,17
	Minimum	54,0	5,50	4,90	0,9354
	Maximum	81,0	10,50	9,24	1,4778
	N	19	19	19	19

Tabel.V.6..Măsurătorile ecografice ale CRL, mezencefal,falx cerebri si raportul mezencefal/falx la feții cu ACC in raport cu evoluția postpartum

Rezultatul evaluarii postpartum		CRL	MidBrDiam	FalxDiam	RATIO	SaptTrim1
B	Medie	77,33	8,53	6,97	1,2519	13,5
	Dev.Std.	2,42	1,76	2,05	0,17	0,12
	Minimum	75,1	7,10	4,90	1,1400	13,4
	Maximum	79,9	10,50	9,00	1,4490	13,6
	N	3	3	3	3	3
N	Medie	70,19	7,69	6,65	1,1628	13,10
	Dev.Std.	8,82	1,66	1,29	0,18	0,56
	Minimum	54,0	5,50	5,00	0,9354	12,0
	Maximum	81,0	10,20	9,24	1,4309	13,6
	N	9	9	9	9	9
SO	Medie	65,77	8,01	6,63	1,2223	12,77
	Dev.Std.	6,09	1,00	0,93	0,23	0,46
	Minimum	62,0	7,00	6,09	1,0416	12,5
	Maximum	72,8	9,00	7,70	1,4778	13,3
	N	3	3	3	3	3

Capitolul VI

VI.1 Discuții

Numărul cazurilor de ACC diagnosticate la nivelul clinicilor înrolate în studiu a variat între 4-6 cazuri anual, volum redus datorită faptului că agenezia de corp calos este o anomalie congenitală rară. Incidența noastră concordă cu datele statistice din literatura, Grogono J.L. prezintă în 1968 o incidență de 0,05% la 0,7% din populație generală (Conturso, et al., 2015). Nu dispunem de statistici la nivel regional sau național pentru această afecțiune, cu toate că boala are un cod aparte în clasificarea internațională a bolilor (ICD 10- Q04.00- Malformații congenitale ale corpului calos, nespecificate; Q04.01- Agenezia corpului calos; Q04.09 - Alte malformații congenitale ale corpului calos)

Diagnosticul de ACC este dificil și nu s-a convenit asupra unor protocoale clare de investigare și monitorizare a sarcinii.

RMN-ul și ecografia sunt sinergice și complementare, dependente de examinator, mișcările fătului sau ale mamei, abilitățile aparatului.

La încercarea de a stabili metoda imagistică optimă și momentul optim de aplicare, cu risc minim pentru gravidă și făt și la o vârstă gestațională cât mai redusă, rezultatele noastre, conform datelor bibliografice disponibile, au dovedit că aplicarea diagnosticului ultrasonografic este sigur iar beneficiul informației câștigat depășește riscul examinării.

La constatarea ecografică a ventriculomegaliei, considerăm examinări suplimentare sau rezonanța magnetică nucleară. Aceasta din urmă confirmă sau infirmă diagnosticul, clasifică sindromul, poate ajuta la consilierea cuplului, propune un prognostic. (Santo, et al., 2012), (Paladini, et al., 2013), (Edwards, et al., 2014).

RMN poate ajuta la detectarea anomaliilor coexistente care nu sunt observate la ecografie (anomaliile girației și heterotopie).

RM-ul fetal nu este în prezent o examinare de rutină în cadrul diagnosticului antenatal, indicația efectuării ar trebui stabilită într-o echipă multidisciplinară.

În studiul nostru, cazurile de ventriculomegalie ușoară diagnosticate ultrasonografic, nu au avut asocieri patologice suplimentare descoperite prin RMN și au avut cu prognostic favorabil.

Toți cei incluși în studiu au avut agenezie de corp calos, parțială sau totală și un singur caz cu hipoplazie. Diagnosticul a fost inițial ecografic, confirmat prin RMN doar la câteva cazuri. Evaluările au fost detaliate pentru a depista și alte anomalii ale sistemului nervos central sau extracerebrale.

În studiul efectuat, s-au consemnat 3 cazuri din totalul de 15 cu evoluție severă (SO) – 2 ACC asociate (scolioză și DWM, respectiv displazie septo-optică și mutații HESX și SOX) și 1 ACC izolat care au prezentat (Timor-Tritsch, et al., 1993):

- Control motor grosier și fin deficitar
- Status cognitiv lent
- Aspecte epileptice prezente - convulsii
- Anomalii de viziune
- Status senzitiv scăzut
- Limbaj greoi
- Coordonare absentă
- Scădere progresivă a auzului, insomnii, obezitate, pubertate precoce

De asemenea, s-au descoperit tot 3 cazuri de dezvoltare psihoneuromotorie borderline (B) cu scale cu evoluție mai bună. Restul de 9 cazuri de ACC (4 izolate și 5 asociate) au avut scale normale de dezvoltare (N).

Din 7 pacienți cu agenezie izolată a corpului calos, doar 4 au dezvoltare normală până la vârsta studiată, deci nu se poate concluziona că ACC izolată conduce neapărat spre o dezvoltare normală. Există studii epidemiologice care documentează faptul că evoluția normală în prezența ageneziei izolate de corp calos este doar de 27% (Díaz-Guerrero, et al., 2013).

Este esențial să se înțeleagă că funcțiile cognitive se degradează în timp, odată cu înaintarea în vârstă la pacienții cu agenezie de corp calos, acolo unde manevrele mai fine ar trebui evidențiate, cu deficit de limbaj, atenție, coordonare. Evoluția pare să nu depindă de tipul ageneziei – completă sau parțială, de sexul copilului sau adultului.

Scăderea vârstei gestaționale de diagnostic este o țintă greu de atins, dar se perseverează în acest sens, astfel pentru diagnosticul în primul trimestru putem considera mezencefalul și falx cerebri sau traiectul arterei pericalosale ca fiind criterii de stabilit în vederea diagnosticului.

Au fost efectuate 8 întreruperi de sarcină la cererea părinților.

Anomaliile structurale ale Sistemului Nervos Central (SNC) sunt considerate a avea incidența 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 membrilor.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) oferă date privind *“etica diagnosticului prenatal și a întreruperii cursului sarcinii în cazul fetei malformate și a formulat indicații*

generale de conduită care subliniază totodată și importanța acestui gest medical” (Timor-Tritsch & Monteagudo, 1996). (Zorilă, 2018)

Diagnosticul prenatal contribuie la adoptarea unei conduite obstetrichale adecvate, dar decizia de a întrerupe cursul unei sarcini patologice trebuie să fie o decizie personală a cuplului, informat asupra anomaliilor detectate și a consecințelor acestora.

VI.2. Concluzii

Povara asociată dizabilităților indivizilor afectați impune o preocupare și colaborare continuă pentru diagnosticul precoce al acestei malformații.

Diagnosticul prenatal sonografic al agenezei CC este dificil dar posibil când examinarea neurosonografică este efectuată de un expert.

Cu toate acestea, în examinarea standard a feților cu risc scăzut nu este necesară vizualizarea CC și condiția poate fi suspectată numai în prezența unor semne indirecte - ventriculomegalie sau insuficiența vizualizării cavum septi pellucidi.

Detectarea poate fi, de asemenea, dependentă de vârstă gestațională, iar într-o singură scanare, diagnosticul nu se poate pune niciodată anterior celor 20-22 de săptămâni.

Există o diferență reală între RMN și ultrasonografie – RMN confirmă patologia și, cel mai important, arată alte malformații asociate – după cum am prezentat, diferența între ACC izolată și cea cu boli asociate, este imensă în ceea ce privește dezvoltarea neurologică a copilului.

Am ajuns la concluzia că această structură este de fiecare dată mai mare la feții de sex masculin, iar hipoplazia este definită strict prin criterii de grosime, nu și lungime a corpului calos, așa cum se discuta în studii mai vechi.

Dimensiunile CC pot prezice dezvoltarea neurologică la nou-născuții prematuri.

Nu există legătură clară între descoperirile ecografice intracraniene și evoluția postpartum a copilului diagnosticat cu ACC

Este deosebit de important a se înțelege că vârsta reprezintă un criteriu major de încadrare în scalele de evoluție. Întărirea în vârstă trăgând după sine, de cele mai multe ori, încadrarea în dezvoltare borderline la pacienții considerați normali psihoneuromotor. Se poate ca aici să joace un rol important diferența între educații și mediile sociale.

QI-ul normal poate ascunde deficite de lingvistică, sintaxă, dificultate de integrare socială, dificultate în rezolvarea problemelor sau la stress, lucru evident în perioada școlară și mai târziu, odată cu întărirea în vârstă a pacientului cu ACC.

Studiul în perioada preșcolară s-ar putea să nu aducă foarte multe informații. Problemele relevante – asocierea cu autismul, retardul etc, sunt vizibile după 3-4 ani de viață,

Nu se poate decide dacă o ACC izolată garantează o dezvoltare normală, dar cu siguranță prognosticul unui pacient cu ACC este înrăutățit de patologia asociată intra sau extra SNC (P.W.A., et al., 2001).

Este imperios necesară determinarea cariotipului și a microdelețiilor.

Sexul feminin este mult mai des afectat (doar 8 feți masculine din totalul de 23) conform studiului nostru.

Infecțiile, alcoolul, drogurile și tulburările psihice ale părinților pot determina modificări grave ale sistemului nervos central (și nu numai) la feți.

Deși agenezia de corp calos este un diagnostic stabilit la aproximativ 22 de săptămâni de gestație, este de importanță masivă să scădem vârsta gestațională pentru depistarea acestei patologii.

Măsurarea ecografică a mezencefalului/falx cerebri, calculul raportului celor două și evidențierea arterei pericalosale în trimestru I pot sugera agenezia de corp calos, confirmată în trimestrul al II-lea. (Nica, et al., 2020)

Studiul nostru arată că există structuri și măsurători care pot ridica suspiciunea asupra unor anomalități în dezvoltarea corpului calos, încă din primul trimestru. Rămâne de văzut, prin cercetările viitoare dacă ne putem baza pe aceste criterii.

Managementul acestei afecțiuni poate fi eficient doar printr-o colaborare multidisciplinară atât pe parcursul sarcinii cât și după finalizarea acesteia.

Bibliografie

- Aribandi, M., 2018. *Imaging in Agenesis of the Corpus Callosum*. [Interactiv] Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/407730-overview> [Accesat 9 July 2020].
- Blaicher, W. și alții, 2003. Magnetic Resonance Imaging in Foetuses with Bilateral Moderate Ventriculomegaly and Suspected Anomaly of the Corpus Callosum on Ultrasound Scan. *Ultraschall Med*, 24(4), pp. 255-260.
- Chacko, A., Koul, R. & Sankhla, D., 2001. Corpus callosum agenesis.. *Saudi Medical Journal*, 22(1), pp. 22-25.
- Chadie, A. și alții, 2008. Neurodevelopmental outcome in prenatally diagnosed isolated agenesis of the corpus callosum. *Acta Paediatrica*, 97(4), pp. 420-424.
- Conturso, R. și alții, 2015. Demonstration of the Pericallosal Artery at 11-13 Weeks of Gestation Using 3D Ultrasound. *Fetal Diagnosis and Therapy*, Volumul 37, pp. 306-309.
- D'Antonio, F. și alții, 2016. Outcomes Associated With Isolated Agenesis of the Corpus Callosum: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 138(3).
- Díaz-Guerrero, L., Giugni-Chalbaud, G. & Sosa-Olavarría, A., 2013. Assessment of Pericallosal Arteries by Color Doppler Ultrasonography at 11-14 Weeks: An Early Marker of Fetal Corpus Callosum Development in Normal Fetuses and Agenesis in Cases with Chromosomal Anomalies. *Fetal Diagnosis and Therapy*, Volumul 34, pp. 85-89.
- Doherty, D., Tu, S., Schilmoeller, K. & Schilmoeller, G., 2006. Health-related issues in individuals with agenesis of the corpus callosum. *Child: Care, Health and Development*, 32(3), pp. 333-342.
- Edwards, T. J., Sherr, E. H., Barkovich, A. J. & Richards, L. J., 2014. Clinical, genetic and imaging findings identify new causes for corpus callosum development syndromes. *Brain*, 137(6), pp. 1579-1613.
- Foișoreanu, V., 1976. *Epilepsiile*. Cluj-Napoca: s.n.
- Glass, H. C., Shaw, G. M., Ma, C. & Sherr, E. H., 2008. Agenesis of the corpus callosum in California 1983–2003: A population-based study. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146A(19), pp. 2495-2500.
- Gobius, I. & Richards, L., 2011. Creating Connections in the Developing Brain: Mechanisms Regulating Corpus Callosum Development. *M&C The Developing Brain*, Issue July.
- Guadarrama-Ortiz, P. & Rosa-Arredondo, J. A. C.-P. & T. d. l., 2020. Isolated agenesis of the corpus callosum and normal general intelligence development during postnatal life: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*, 14(28).
- Hofman, J., Hutny, M., Sztuba, K. & Paprocka, J., 2020. Corpus Callosum Agenesis: An Insight into the Etiology and Spectrum of Symptoms. *Brain Sciences*, 10(9).

ISUOG Education Committee. Chair, D. P. U. o. N. I., 2007. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 29(1), pp. 109-116.

Kurjak, A., Chervenak, F. & Vlădăreanu, R., 2012. *Donald School, Tratat de ultrasonografie în obstetrică și ginecologie*. A treia ed. s.l.:Editura Amaltea.

Lachmann, R. și alții, 2013. Midbrain and Falx in Fetuses with Absent Corpus Callosum at 11–13 Weeks. *Fetal Diagnosis and Therapy*, pp. 41-46.

Li, Y. și alții, 2011. Ultrasound and MRI of Fetuses With Ventriculomegaly: Can Cortical Development Be Used to Predict Postnatal Outcome?. *American Journal of Roentgenology*, 196(6), pp. 1457-1467.

Măgureanu, S., 1999. *Elemente de Neurologie pediatrică*. București: s.n.

Moutard, M.-L.și alții, 2003. Agenesis of corpus callosum: prenatal diagnosis and prognosis. *Child's Nervous System*, Volumul 19, pp. 471-476.

Nica, E., Mitran, M. & Marinescu, B., 2020. Early sonographic signs in agenesis of fetal corpus callosum. *Ginecologia.ro*, 8(30), pp. 8-11.

P.W.A., G., C.M., B., S., R. & S., R., 2001. Outcome in Prenatally Diagnosed Fetal Agenesis of the Corpus callosum. *Fetal Diagnosis and Therapy*, Volumul 16, pp. 139-145.

Paladini, D. și alții, 2013. Agenesis of the fetal corpus callosum: sonographic signs change with advancing gestational age. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 42(6), pp. 687-690.

Patrizia Vergani, M. și alții, 1994. Prognostic indicators in the prenatal diagnosis of agenesis of corpus callosum. *AJOG*, 170(3), pp. 753-758.

Rossi, A. & Prefumo, F., 2014. Additional value of fetal magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of central nervous system anomalies: a systematic review of the literature. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, Issue October, pp. 388-393.

Santo, S. și alții, 2012. Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 40(5), pp. 513-521.

Timor-Tritsch, D. I. E. & Monteagudo, A., 1996. Transvaginal fetal neurosonography: standardization of the planes and sections by anatomic landmarks. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 8(1), pp. 42-47.

Timor-Tritsch, I. E., Monteagudo, A., Haratz-Rubinstein, N. & Levine, R. U., 1993. Levine Transvaginal sonographic detection of adducted thumbs, hydrocephalus, and agenesis of corpus callosum at 22 postmenstrual weeks: MASA spectrum or L1 spectrum. A case report and review of the literature. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 3(5).

Yuan, J. și alții, 2020. The structural basis for interhemispheric functional connectivity: Evidence from individuals with agenesis of the corpus callosum. *NeuroImage: Clinical*, Volumul 28.

Zamfirescu, V. & Vlădăreanu, R., 2017. *Valoarea cumulativă a investigațiilor de ultrasonografie și rezonanță magnetică în neurodezvoltarea fetală*,

Bucuresti: UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CAROL DAVILA.

Zorilă, G. L., 2018. *Diagnosticul prenatal al anomaliilor structurale majore ale sistemului nervos central*, Craiova: s.n.

Lucrări științifice publicate

1. Ultrasound diagnosis and management în Vasa Previa, Proceedings of The Romanian Academy – serie B: Chemistry, Life Sciences and Geosciences, The Publishing House of the Romanian Academy, Supplement 1/2015, 4th ISAA

https://acad.ro/sectii2002/proceedingsChemistry/doc2015-3s/art41_155.pdf



2. Early sonographic signs în agenesis of the fetal corpus callosum, Ginecologia.ro, anul VIII, nr 30 (4/2020)

<https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/ginecologia-ro/semne-ecografice-timpurii-in-agenesia-de-corp-calos-id-3938-cmsid-65>



