

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

*NOILE PERSPECTIVE ALE IMAGISTICII PRIN
REZONANȚĂ MAGNETICĂ NUCLEARĂ FETALĂ
ÎN DIAGNOSTICUL ȘI CONDUITA HERNIEI
DIAFRAGMATICE CONGENITALE*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. VLĂDĂREANU RADU

Student-doctorand:

NEȘTIANU ERICK GEORGE

2024

Cuprins

Introducere	8
I. Partea generală	11
1. Hernia diafragmatică congenitală și hipoplazia pulmonară.....	11
1.1 Hernia diafragmatică congenitală.....	11
1.1.1. Epidemiologie și caracteristici generale.....	11
1.1.2. Etiologie	12
1.1.3. Patogenia - fiziopatologia HDC	15
1.1.4. Diagnosticul HDC	16
1.1.5. Prognosticul herniei diafragmatice congenitale	16
1.2. Hipoplazia pulmonară.....	17
1.2.1. Epidemiologie și caracteristici generale.....	17
1.2.2. Primele consemnări științifice	18
1.2.3. Etiologia hipoplaziei pulmonare	19
1.2.4. Patogenia hipoplaziei pulmonare	22
1.2.5. Diagnosticul hipoplaziei pulmonare.....	26
1.3. Terapii actuale aplicate pentru hernia diafragmatică congenitală și hipoplazia pulmonară	27
2. Imagistica herniei diafragmatice congenitale și a hipoplaziei pulmonare.....	30
2.1. Imagistica cu ultrasunete	30
2.2. Aspecte ale investigației IRM.....	32
II. Contribuții personale	35
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	35
4. Metodologia generală a cercetării.....	37
4.1. Criterii de includere și excludere.....	37
4.2. Metodologia efectuării explorărilor imagistice	38
4.3. Parametrii studiului	39
5. Evaluarea severității prin tehnici IRM.....	44
5.1. Introducere.....	44
5.2. Materiale și metode	45
5.3. Rezultate	45
5.4. Discuții	47
5.5. Concluzii.....	52

6. Diferențele în evaluarea severității între metoda ecografică și cea prin IRM utilizând LHR	53
6.1. Introducere.....	53
6.2. Materiale și metode	54
6.3. Rezultate	55
6.4. Discuții	56
6.5. Concluzii.....	60
7. Evaluarea impactului structurilor herniate prin defectul diafragmatic și a afecțiunilor asociate asupra supraviețuirii și a gradului de severitate	62
7.1. Introducere.....	62
7.2. Materiale și metode	63
7.3. Rezultate	63
7.3.1. Rezultate de etapă.....	63
7.3.2. Rezultate finale.....	64
7.4. Discuții	67
7.5. Concluzii.....	78
8. Evaluarea mărimii defectului diafragmatic și efectul acesteia asupra prognosticului și a diafragmelor	80
8.1. Introducere.....	80
8.2. Materiale și metode	80
8.3. Rezultate	81
8.4. Discuții	84
8.5. Concluzii.....	93
9. Explorarea afectării volumelor pulmonare individuale și a biometriei toracice în cadrul HDC.....	94
9.1. Introducere.....	94
9.2. Materiale și metode	95
9.3. Rezultate	96
9.4. Discuții	99
9.5. Concluzii.....	107
10. Discuții generale ale tezei.....	109
11. Concluzii generale ale tezei	112
Bibliografie	115
Anexe	

1. Hernia diafragmatică congenitală și hipoplazia pulmonară

Hernia diafragmatică congenitală (HDC) face parte dintr-un grup heterogen de defecte de dezvoltare ale diafragmului care permit migrarea în cavitatea toracică a unor organe situate în cavitatea abdominală

Se consideră că HDC are o incidență de 1 la 2500-4000 nașteri cu o mortalitate situată între 30-60% care se datorează prezenței hipoplaziei pulmonare.

În ciuda progreselor care se fac în depistarea antenatală și îmbunătățirii metodelor de tratament postnatal, rata mortalității rămâne ridicată, cu o variabilitate între 20% și 60%. [1]

La momentul actual, prin metodele folosite, rata de detecție antepartum a herniei diafragmatice se situează în jurul a 60%.

În ceea ce privește etiologia herniei diafragmatice, aceasta rămâne incertă. Se consideră că are o etiologie multifactorială, fiind implicați factori genetici, de mediu, nutriționali, etc.

În ceea ce privește modificările genetice apărute în HDC, se poate considera că poate fi o maladie izolată în aproximativ 50-60% din cazuri sau asociată cu alte anomalii congenitale în 40-50% din cazuri. [2]

Sindroamele genetice prezintă numeroase devieri de la normal și la unele dintre ele HDC este prezentă întotdeauna. Acestea sunt: Sindromul Donnai-Barrow, Sindromul Tonne-Kalscheuer, Sindromul Fryns. La alte sindroame apariția HDC este incidentală.

Studii țintite au arătat că cea mai frecventă anomalie structurală genetică este deleția la nivelul cromozomului 15q.

Pentru hernia diafragmatică congenitală care apare în descendență familială (consanguine și nonconsanguine) se pare că transmiterea este autozomal recesivă legată de cromozomul X.

Un alt element implicat ar putea fi alterări în ciclul retinoizilor (molecule derivate din vitamina A) (retinoid-signaling pathway) ca o cauză potențială a apariției HDC. Astfel, s-a constatat experimental că deficitul de vitamina A poate fi implicat în apariția HDC. [3]

HDC se produce prin modificările care apar la nivelul componentelor esențiale ale diafragmei, și anume la nivelul septului transvers și a membranei pleuroperitoneale.

Semnele ecografice cele mai importante sunt reprezentate de vizualizarea unor organe din cavitatea abdominală ascensionate în cavitatea toracică și devierea mediastinului în partea controlaterală herniei. Cu toate acestea, există cazuri ușoare la care defectul este mic iar organele abdominale sunt mai puțin herniate, caz în care maladia se identifică mai târziu.

Prognosticul în cazurile cu HDC izolată implică o supraviețuire superioară celor la care HDC se asociază cu alte patologii cromozomiale, chiar dacă acestea se referă la modificări la nivelul unei singure gene sau apar în cadrul unor sindroame genetice complexe. Coexistența unor malformații care interesează aparatul cardiovascular face ca prognosticul să fie și mai rezervat.

De departe cel mai important factor de prognostic este gradul de hipoplazie pulmonară existent. Hipoplazia pulmonară reprezintă o anomalie definită prin dezvoltarea incompletă din punct de vedere morfologic și funcțional a plămânului. Este caracterizată atât prin reducerea țesutului pulmonar, cât și prin reducerea fluxului sanguin care ar permite nou-născutului să respire singur.

Incidența exactă nu este cunoscută, unele studii relevând 1,4/1000 din totalul nașterilor și 9,9 până la 1,1/1000 nașteri cu feți vii. [4]. Fetal Medicine Foundation consideră prevalența ca fiind 1 la 50000 nașteri.

Deși la ora actuală nu se cunoaște pe de-a întregul etiologia acestei afecțiuni, dar se poate afirma cu certitudine că pentru o dezvoltare normală a plămânului "*in utero*" sunt necesare și obligatorii câteva condiții, și anume: conformația normală a cutiei toracice, prezența mișcărilor respiratorii fetale, prezența lichidului pulmonar la o presiune pozitivă, un volum normal de lichid amniotic [5]

Modificările care duc la apariția hipoplaziei pulmonare apar în stadiile incipiente ale dezvoltării plămânului. Pentru plămânul normal, în perioada creșterii și maturării acestuia, sunt descrise 5 stadii de dezvoltare: embrionic (Ziua 22 - săptămâna 6), stadiul pseudoglandular (între săptămânile 5 - 17), canalicular (săptămânile 16 - 25), sacular (săptămâna 24 - până la naștere) și alveolar (săptămâna 36 până la aproximativ 8 ani). [6]

Mișcărilor respiratorii fetale duc la creșterea unui derivat din trombocite (PDGF - Platelet derived growth factor - factor de creștere derivat din trombocite care acționează asupra celulelor țesutului conjunctiv), a factorului de creștere similar insulinei (IGF - insuline like growth factor) și a factorului de transcripție tiroidian 1 (TTF-1). [7]

Nu există până la acest moment un "gold standard" de evaluare. Cel mai frecvent criteriu de evaluare este raportul dintre greutatea plămânului și greutatea corpului. Raportul normal este considerat a fi 0,012 pentru feții mai mari de 28 săptămâni, și 0,015 pentru feții sub această vârstă gestațională. [8]

Intrauterin, suspiciunea diagnosticului de hipoplazie pulmonară este sugerat la efectuarea ecografiilor 2D de modificările biometrice ce apar. Astfel, aria pulmonară,

circumferința toracică, raportul dintre circumferința toracică și circumferința abdominală biometrie (CT/CA) sunt modificate.

Evaluarea volumului pulmonar prin ecografia 3D sau prin explorarea IRM dau informații mai precise și o capacitate mai mare de predicție în ceea ce privește evaluarea hipoplaziei pulmonare. [9]

În ceea ce privește terapiile care pot fi luate în considerare, acestea aparțin achizițiilor științifice ale ultimilor ani. Tehnica modernă numită FETO (fetal endoscopic traheal occlusion) are ca scop introducerea unui balon în traheea fătului, în viața intrauterină. Acest balon se poate destinde și produce ocluzia traheală, cu scopul ca lichidul pulmonar să se acumuleze în plămân, astfel încât să determine distensia distală a plămânului, întinderea - expandarea acestuia. Se folosesc tehnici chirurgicale minim invazive precum laparoscopia și traheoscopia sau tehnici de chirurgie clasică. Se pot folosi patch-uri sintetice sau biologice, lambouri musculare abdominale sau toracice biomateriale pentru repararea defectelor.

Postpartum, ventilarea feților cu hipoplazie pulmonară datorată herniei diafragmatice este deosebit de sensibilă și dificilă. Administrarea de surfactant nu s-a dovedit benefică la sugarii la termen și la prematurii cu HDC. Pentru ameliorarea hipertensiunii pulmonare se folosește oxid nitric care reprezintă terapia de elecție [10]

Pentru disfuncția ventriculară stângă se folosește Milrinona – un inhibitor al fosfodiesterazei-3. Se mai utilizează în tratament Sildenafil, Bosentan, PGE1 - Prostaglandina E1, PGI2 - Prostaglandina I2 - prostaciclina.

Ultima opțiune terapeutică este reprezentată de ECMO (extra corporeal membrane oxygenation) oxigenarea cu membrană extracorporeală (suport vital extracorporeal) pentru feții eligibili care nu răspund la terapii medicamentoase.

2. Imagistica herniei diafragmatice congenitale și a hipoplaziei pulmonare

Cel mai accesibil mod de examinare a fătului *"in utero"* este reprezentat de ultrasonografia – ecografia fetală, respectiv ecografia de screening pentru malformații fetale în trimestrul II de sarcină. Perioada de timp optimă pentru efectuarea acestei ecografii – recomandată de FMF - este între 18 și 23 săptămâni de gestație.

Scopul examinării ecografice a plămânului fetal este acela de a confirma morfologia normală a acestuia, de a studia ecogenitatea normală a parenchimului pulmonar, de a indica forma, morfologia și poziția normală a mediastinului și cordului, să constate forma normală

a diafragmei sau eventuale efuziuni pleurale. [11] Pentru examinarea ecografică a plămânului este suficientă examinarea acestuia în secțiunea ”de patru camere”.

Diagnosticul ecografic al herniei diafragmatice este posibil în 90% din cazuri când organele herniate în cutia toracică sunt stomacul și intestinele și aproximativ în 50% din cazuri în cazul hernierii ficatului. Diagnosticul antenatal al hipoplaziei pulmonare rămâne și la ora actuală provocarea cea mai mare pentru ecografist, deoarece funcție de această evaluare se discută prognosticul ulterior al fătului.

Discrepanța mare dintre importanța clinică a hipoplaziei pulmonare și imaginile ecografice sărace în informații care se obțin au făcut ca cei ce studiază fenomenul să găsească rapoarte, indici cu care să se aprecieze cât mai exact prognosticul fetal.

Ecografic, pentru obiectivarea hipoplaziei pulmonare sunt specifice:

- Raportul dintre aria plămânului/circumferința craniană (LHR) (prognostic prost la valori mai mici de 1).
- Raportul circumferința toracică/circumferința abdominală mai mic de 0,615
- Raportul dintre lungimea femurului/circumferința abdominală mai mic de 0,1615.
- Existența unui raport anormal de mic între plămân și greutatea corporală,

Un LRH mai mic de 1 este asociat cu un prognostic prost. [12] O valoare a LRH între 1,0 și 1,4 arată necesitatea ECMO postpartum. LRH cu valoarea mai mare de 1,4 are un prognostic mai bun.

Pentru o investigație cât mai exactă a diagnosticelor fetale, o achiziție a ultimilor ani o reprezintă IRM-ul fetal. Se observă o creștere importantă și continuă a indicațiilor acestei metode. Cele mai frecvente indicații pentru IRM-ul fetal sunt: ventriculomegalia, defectele de tub neural (spina bifida) hemoragiile intracraniene, lisencefalia, masele tumorale la nivelul gâtului care ar putea duce la modificări de tip asfixic ale fătului la naștere, hernia diafragmatică congenitală, prezența de mase tumorale abdominale. [13]

În general sunt utilizate câteva secvențe standard, fiecare furnizând anumite informații. Astfel, secvențele în ponderație T2 sunt folosite în general datorită rezoluției spațiale înalte care permite diferențierea structurilor adiacente și a vaselor de sânge.

Vârsta de gestație optimă pentru efectuarea IRM-ului fetal este considerată a fi între 26 și 32 săptămâni de gestație, cu o medie la 29,4 săptămâni. În cazul feților cu HDC, efectuarea unui IRM fetal aduce informații suplimentare asupra organelor herniate și gradului de herniere a acestora. Un element deosebit de important este că tranșează situația

în care este herniat ficatul, aceasta deoarece diferența ecografică dintre ficat și plămân este uneori dificil de făcut datorită ecogenității asemănătoare. [14]

Una dintre indicațiile de elecție ale IRM-ului fetal este aprecierea gradului hipoplaziei pulmonare apărut în hernia congenitală diafragmatică. Examinarea prin IRM, respectiv determinările volumetrice ale plămânilor și calcularea gradului de hipoplazie pulmonară reprezintă metode mai noi și cu mai mare acuratețe în determinarea morbidității și mortalității prin HDC. La momentul actual, cel mai precis instrument de predicție a prognosticului de supraviețuire fetală este considerat a fi volumul pulmonar total fetal (TFLV) măsurat prin IRM fetal. [15] Un procent sub 35% este considerat nefast și are o rată de mortalitate neonatală ridicată.

3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

În realizarea acestei lucrări am dorit să răspundem la câteva întrebări legate de HDC, în legătură cu metodele moderne de diagnostic antenatal ale acestei patologii, și să căutăm eventuale noi mijloace de evaluare a severității boli care să poată fi folosite în practica curentă pentru îmbunătățirea conduitei terapeutice. Cu noile dezvoltări apărute în cadrul imagisticii și radiologiei medicale au apărut și noi metode de stratificare a riscului cardio-respirator care pot apărea în cadrul HDC. Aceste noi elemente permit realizarea unui diagnostic precoce care, luând în considerare și tehnicile moderne de tratament, pot avea un impact important asupra conduitei terapeutice.

După cum am menționat anterior, principala metodă de depistare utilizată de către medicul ginecolog pentru diagnosticul antenatal este ecografia.[16] Chiar dacă este o metodă bună și fiabilă de detecție a HDC, există uneori cazuri complexe la care ultrasonografia standard nu poate răspunde tuturor întrebărilor, existând și un număr variabil de pacienți la care acest diagnostic poate fi ratat. Astfel, am decis să analizăm rolul și beneficiile pe care le poate aduce în diagnosticul acestei patologii IRM-ul. Deși reprezintă o tehnică avansată, este deja folosită de mai mulți ani, existând în continuare dezbateri legate de rolul exact al acestei metode în cadrul HDC, în România rămâne în continuare o investigație relativ neutilizată din cauza lipsei personalului experimentat în această metodă, dar și a numărului relativ mic de centre de referință pentru medicina materno-fetală.[17]

Ipotezele care au contribuit în alegerea acestui subiect sunt următoarele:

1. HDC este o patologie rară care nu este investigată suficient de riguros prin mijloacele ecografice general disponibile în țara noastră.

2. Investigarea IRM a HDC nu este suficient de des utilizată în practica curentă din cauza lipsei personalului experimentat și a accesului dificil către această tehnică imagistică.
3. Când este folosită ca investigație diagnostică, IRM-ul poate oferi mai multe informații decât cele folosite uzual în practica curentă, existând și alți parametri care pot fi analizați.

Pornind de la aceste ipoteze și analizând stadiul actual al cunoștințelor medicale, am considerat că acest subiect prezintă un interes științific care merită explorat în continuare și astfel ne-am propus următoarele obiective:

1. Clarificarea indicațiilor examinării IRM.
2. Stabilirea avantajelor metodei.
3. Identificarea limitărilor explorării prin IRM.
4. Analizarea capacității de evaluare a severității HDC.
5. Găsirea unor noi parametri care pot ajuta în diagnostic și în stratificarea severității.
6. Investigarea defectului diafragmatic.
7. Caracterizarea organelor ascensionate prin defectul diafragmatic.

Studiul s-a desfășurat secvențial, astfel, din cauza faptului că subiectul este centrat asupra unei patologii rare, la începutul cercetării, loturile de pacienți au fost mici și elementele analizate au fost mai reduse. Fiecare studiu desfășurat în cadrul tezei a explorat elemente diferite și a căutat corelații noi în special prin compararea tehnicilor IRM cu cele ecografice. Spre finalul cercetării, lotul de pacienți a devenit numeros și elementele analizate s-au extins corespunzător.

4. Metodologia generală a cercetării

Acesta este un studiu retrospectiv multicentric. Datele au fost colectate între ianuarie 2017 și decembrie 2023 de la două spitale universitare din București și un centru privat de imagistică.

Criteriile de includere sunt următoarele:

- pacientele la care în urma screening-ului ecografic de morfologie fetală de rutină din timpul sarcinii s-a evidențiat ori s-a ridicat suspiciunea prezenței unei HDC, care ulterior a fost explorată prin IRM;

- Prezența HDC unilaterală ca unică malformație evidențiată în urma ecografiei și a IRM-ului;
- Sarcină unică;
- Sarcină care a apărut în mod natural, fără utilizarea tehnicilor de fertilizare în vitro;
- Paciente care au efectuat un singur IRM în timpul sarcinii, în cazul în care s-au efectuat examinări multiple, a fost luată în considerare doar prima investigație.

La momentul realizării tezei au fost înrolați un total de 60 de pacienți. Din aceștia, după aplicarea criteriilor de excludere, am rămas cu un lot de 50 de pacienți.

Examenul ecografic a fost efectuat pe aparate moderne adaptate pentru studiul morfologiei fetale, aprobate de ghidurile naționale și internaționale oferite de Societatea Internațională a Ultrasonografiei în Obstetrică și Ginecologie (ISUOG), precum Voluson™. Au fost utilizate sonde adaptate de înaltă frecvență și protocoale obstetricale dedicate. Medicii care au lucrat pe aceste aparate au urmat etape de pregătire și sunt acreditați în explorările morfo-fetale.

Examinarea IRM a folosit aparate de 1,5 Tesla, așa cum prevăd protocoalele actuale, cu ajutorul antenelor de abdomen. Chiar dacă în prezent sedarea fetală cu Zopiclone de 7,5 mg este încă folosită pentru a obține o examinare de calitate adecvată, în studiul nostru am optat să folosim secvențe rapide care reduc artefactele de mișcare și să evităm folosirea sedativelor cât timp examinarea a avut o calitate satisfăcătoare. Există o varietate largă de secvențe care se pot utiliza în cursul examinării, numele și acronimele acestora vor fi diferite în funcție de producătorul echipamentelor. Pentru a oferi o aplicabilitate mai mare acestui studiu, vom face referire la secvențe în funcție de metoda de achiziție, numele și acronimele generice ale acestora.

Cea mai des întâlnită, și de departe cea mai importantă secvență în examinarea fetală este cea de echo de spin rapid achiziție unică sau single-shot fast spin-echo (SSFSE), conform terminologiei anglo-saxone. Aceasta oferă multe avantaje în explorarea fătului, cel mai important fiind faptul că în cazul artefactelor de mișcare, va fi afectată doar secțiunea obținută în momentul mișcărilor fetale, celelalte secțiuni nefiind compromise. [18]

O altă secvență des întâlnită în practica curentă este cea în ponderație T1. Chiar dacă este mai puțin utilă din punct de vedere diagnostic față de precedenta, rămâne în continuare

indispensabilă în obținerea unei examinări de calitate. Imaginile sunt obținute folosind secvențe de gradient echo bidimensionale (2D GRE).

Secvențele cu ponderație de difuzie pot fi utilizate în cazuri selecționate, demonstrând o utilitate mult mai mare în cazul explorărilor sistemului nervos central.

În marea majoritate a cazurilor, în studiul nostru, secvențele SSFSE și 2D GRE au fost suficiente pentru realizarea diagnosticului și stratificarea riscului. S-au realizat achiziții în toate cele 3 planuri (axial, sagital și coronal) ale fătului. Investigația a fost efectuată cu mama în decubit dorsal sau lateral.

Pentru efectuarea studiilor s-a obținut în prealabil autorizație din partea comisiei de etică a spitalelor și centrului privat. Examinările pacientelor au fost anonimizate înainte de prelucrarea datelor.

În cadrul tezei, au fost analizați numeroși parametri care caracterizează atât mama, dar în special care se concentrează asupra fătului. Printre aceștia se pot enumera: vârsta gestațională; hemidiafragma afectat; locația herniei (anterioară sau posterioară); sexul fătului; direcția devierii cardiace; aria pulmonară a plămânului contralateral defectului diafragmatic, la nivelul unei secțiuni axiale echivalente cu vederea de 4 camere ecografică; circumferința craniană măsurată în mm prin IRM; volumul pulmonar individual; volumul pulmonar total, obținut prin suma volumului pulmonar stâng și drept; diametrul transversal al defectului diafragmatic; diametrul antero-posterior al defectului diafragmatic; diametrul antero-posterior al fiecărui hemi-diafragm la nivelul sinusurilor costo-diafragmatice anterior și posterior, între marginile interne ale coastelor; diametrul transversal al fiecărui hemi-diafragm la nivelul sinusurilor costo-diafragmatice laterale și costomediastinale; aria defectului diafragmatic; aria fiecărui hemi-diafragm în mm²; diametrul transversal toracic măsurat la nivelul sinusurilor costo-diafragmatice laterale între marginile interne costale; diametrul antero-posterior toracic la nivelul echivalent celor 4 camere, măsurat de la nivelul marginii anterioare a vertebrei până la nivelul feței posterioare sternale; diametrul transversal toracic la nivelul echivalent celor 4 camere, măsurat între marginile interne ale coastelor; aria toracică măsurată în mm² la nivelul celor 4 camere în mm, urmărind marginea internă a peretelui toracic, a vertebrelor, a sternului și a coastelor; circumferința toracică, măsurată în mm la nivelul celor 4 camere urmărind marginea exterioară a coastelor, a sternului și a proceselor spinose și laterale; volumul toracic, obținut prin metoda planimetriei explicată anterior; organele ascensionate în cavitatea toracică și numărul acestora; prezența ascitei, pleureziei sau pericarditei; indexul LHR obținut ecografic; mortalitatea perinatală, până la momentul externării nou-născutului.

5. Evaluarea severității prin tehnici IRM

Din cauza lipsei unui studiu care să ofere valori standardizate ale volumului pulmonar în funcție de vârsta gestațională pentru populația României, am decis să analizăm literatura de specialitate pentru a vedea dacă actualele valori acceptate în literatură prezintă o corelație semnificativ statistică. Scopul studiului este de a găsi valorile de referință care corespund cel mai bine țării noastre pentru a putea fi folosite în continuare ca referințe.

După calcularea volumului pulmonar total prin IRM folosind tehnica planimetrii, am obținut raportul dintre valoarea așteptată și cea prezisă (index de severitate) pentru toate cele 4 studii de actualitate, și în final a fost calculat acest raport folosind ca valoare de referință pentru volumul prezis media aritmetică dintre cele patru studii. [19–22]. După calcularea indexului de severitate, pacienții au fost împărțiți pe categorii de severitate în funcție de procentul lipsă al volumului pulmonar, conform intervalelor utilizate în practica curentă.[23]

Decesul pacienților s-a observat în 64% din cazuri. Corelațiile dintre valoarea indexului de severitate și mortalitate au fost semnificative statistic indiferent de valorile de referință utilizate.

Observând corelația dintre categoriile de severitate și mortalitatea, nu se evidențiază o legătură semnificativ statistică între acestea, indiferent de valorile de referință folosite.

Singurele-două studii care s-au apropiat de o corelație cu semnificație statistică au fost în cazul Rypens et al. și Meyer et al.

Se observă totuși o relevanță statistică mai mare în cazul utilizării valorilor de referință oferite de grupul Rypens et al. S-a observat că valoarea p este în general mai mică în acest caz, chiar ajungând foarte aproape de pragul statistic de 0,05 pentru grupul de severitate maxim unde se observă că valoarea p este de 0,0502.

Mai mult decât atât, încă un factor care atestă superioritatea valorilor oferite de studiul Rypens et al. este și parametrul r-squared sau r-pătrat. O valoare mai ridicată a acestuia indică o capacitate mai bună de precizie a supraviețuirii în cazul studiului nostru.

Astfel după analiza acestor date, putem observa că dintre toate valorile utilizate pentru precizarea volumului pulmonar fetal normal, cele mai relevante în cazul populației din care face parte din studiul acesta, sunt cele oferite de grupul Rypens et al.

Pentru populația noastră, cele mai bune valori de referință pentru volumul pulmonar fetal normal sunt cele obținute de echipa Rypens et al. Chiar dacă toate valorile de referință au prezentat o foarte bună corelație statistică cu mortalitatea, în momentul în care s-a realizat

aceeași analiză după împărțirea pacienților în loturi în funcție de gradul de severitate, valorile cele mai apropiate de relevanță statistică s-au observat în cazul utilizării studiului realizat de Rypens et al.

6. Diferențele în evaluarea severității între metoda ecografică și cea prin IRM utilizând LHR

Scopul acestui studiu este de a aprecia capacitatea evaluării ecografice a severității, calculată prin LHR cu cea a IRM-ului. Din punctul de vedere al execuției acestor metode, este important de luat în seamă accesul mult mai facil al pacienților la examinări ecografice decât la examinări IRM.

În cadrul studiului s-au colectat la toți pacienții valorile raportului dintre LHR-ul calculat ecografic și cel prezis (index LHR). Aceste informații au fost obținute din buletinele ecografice ale pacientelor.

După colectarea acestor date s-au urmărit corelațiile acestora cu mortalitatea. De asemenea, utilizând examinarea IRM s-a efectuat și calculul LHR IRM conform metodei descrise de Jani et al. [24] Astfel, s-a măsurat circumferința craniană fetală și aria pulmonară de partea contralaterală defectului diafragmatic la o secțiune echivalentă secțiunii de 4 camere ecografică. Având aceste două valori, s-a calculat valoarea LHR IRM prin împărțirea ariei pulmonare la circumferința craniană.

Având valoarea LHR IRM, ulterior s-a calculat și raportul dintre valorile obținute în urma măsurătorilor și valorile de referință pentru vârsta gestațională (index LHR IRM) utilizând datele furnizate de studiul realizat de Jani et al.[25]

Analizând corelația dintre indexul LHR și mortalitate, se poate observa o înaltă semnificație statistică, rezultate fiind în concordanță cu literatura de specialitate care a demonstrat de asemenea o valoare înaltă predictivă între cei doi parametri.[12]

Urmărind corelația statistică dintre valorile LHR IRM și mortalitate, s-a găsit o asociere puternică între acestea. Pe de altă parte, observând corelația dintre indexul LHR IRM și mortalitate, nu se obține corelație statistică între cele doi parametri.

Analiza corelației dintre grupurile de severitate utilizând valorile indexul LHR și mortalitate, nu au găsit corelații semnificative statistic și nici valori apropiate de semnificație statistică.

Supraviețuirea globală este de 36%, după cum am menționat și anterior, mai scăzută decât supraviețuirea sugerată de alți autori. În momentul în care pacienții sunt împărțiți pe

grade de severitate, se observă imediat o discrepanță în funcție de metoda folosită pentru evaluare. În cazul utilizării metodei clasice ecografice, se observă o supraviețuire de 61,9% în grupul cu afectare ușoară, de 31,25% în grupul cu afectare medie și de 0% în grupul cu afectare severă. Pe de altă parte, dacă trebuie să folosim metoda IRM de calcul a LHR-ului, rezultatele vor arăta cu totul diferit, observând-se o supraviețuire de 38,3% în grupul cu afectare ușoară și de 0% în celelalte 2 grupuri.

Urmărind corelația dintre grupele de severitate determinate utilizând indexul LHR IRM și mortalitate, nu se dovedește o relație semnificativ statistică.

Analizând datele, putem afirma cu certitudine că în cazul utilizării ecografiei, stratificarea riscului se poate face cu un grad mare de precizie folosind valorile LHR cât și indexul LHR. Studii recente chiar au demonstrat superioritatea indexului LHR față de utilizarea simplă a valorilor LHR. [26]

Legat de calcularea LHR-ului prin tehnica IRM, putem concluziona că cel puțin în forma ei actuală, nu reprezintă interes diagnostic sau prognostic. Chiar dacă folosind valorile calculului matematic ale LHR IRM s-a observat o corelație semnificativă statistic cu mortalitatea, utilizarea indexului LHR IRM nu a arătat o astfel de capacitate de asociere.

7. Evaluarea impactului structurilor herniate prin defectul diafragmatic și a altor afecțiunilor asociate asupra supraviețuirii și a gradului de severitate

Acest studiu a avut ca scop urmărirea capacității IRM-ului de a evidenția topografia HDC, a organelor herniate la nivelul toracelui, cât și a numărului organelor migrate prin intermediul breșei diafragmatice. În același timp, am urmărit și prezența unor afecțiuni asociate, precum prezența epanșamentului pleural, pericardic și peritoneal.

Pentru acest studiu, în urma efectuării IRM-ului, s-au colectat date legate de lateralitatea defectului diafragmatic, cât și poziția anteroposterioară a acestuia. S-au identificat structurile normale toracice precum inima, plămâni, elemente vasculare, etc. și apoi s-au diferențiat toate structurile abdominale ascensionate la acest nivel. S-a acordat o atenție specială prezenței ficatului și a stomacului la nivel toracic.

S-a observat predominanța de partea stângă a HDC, în 86% din cazuri; hernierea de partea dreaptă observându-se doar în 14% din situații. [27] Se observă o predominanță a defectelor posterioare în aproximativ două treimi din cazurile înrolate, defectele cu poziționare anterioară observându-se în restul cazurilor.

Analizând organele ascensionate prin defectul diafragmatic, se constată în continuare o predominanță a anselor intestinale, urmate de segmente colonice și apoi de stomac. Ascensionarea anselor intestinale și a segmentelor colonice este surprinsă la toate cele 50 de cazuri înrolate în acest studiu.

Ascensionarea stomacului s-a observat la 74% dintre cazuri. Deși unii autori au raportat o corelație semnificativă între prezența hernierii gastrice și un prognostic mai prost postnatal, în studiul nostru nu s-au identificat astfel de asocieri când s-a efectuat analiza uniparametrică cu mortalitatea.

Hernierea ficatului s-a observat la 36% dintre subiecți. La analiza statistică uniparametrică, acesta nu a prezentat o corelație semnificativă cu mortalitatea, însă realizând o corelație multiparametrică împreună cu indexul de severitate, acesta capătă semnificație statistică cu mortalitatea, indicând totuși faptul că hernierea ficatului are o semnificație importantă în creșterea mortalității.

Examinarea RMN a dovedit o capacitate excelentă în delimitarea parenchimului pulmonar de restul organelor herniate prin defectul diafragmatic. Este o examinare de înaltă performanță care și-a dovedit capacitatea de confirmare a hernierii sistemului digestiv cu beneficiul suplimentar al identificării inclusiv a părților constituente ale acestuia. Cel mai mare avantaj a fost adus în departajarea plămânului colabat de alte structuri parenchimotoase.

8. Evaluarea mărimii defectului diafragmatic și efectul acesteia asupra prognosticului și a diafragmelor

Scopul acestui studiu este de a explora capacitatea IRM-ului, de a cuantifica mărimea defectului diafragmatic astfel încât această măsurătoare să ne poată oferi informații suplimentare legate de prognosticul pacienților.

S-a căutat măsurarea cât mai exactă a diametrelor maxime antero-posterior și transversal al defectului diafragmatic. De multe ori, vizualizarea directă a foițelor diafragmatice nu a fost evidentă, astfel încât s-a măsurat zona în care se observă o ascensionare clară a organelor intra-abdominale.

După măsurarea acestor 2 diametre s-a calculat și aria acestuia folosind formula clasică pentru aria unei elipse. A fost calculată și aria hemidiafragmului afectat într-o metodă asemănătoare. S-au măsurat diametrele maxime antero-posterior și transversal al fiecărui hemidiafragm la nivelul sinusurilor costo-diafragmatice

După calcularea acestor 2 arii s-a efectuat raportul între aria breșei diafragmatice și aria hemidiafragmului. În funcție de această valoare, pacienții au fost sortați în loturi. [28]

S-a observat o foarte bună corelare atât între mărimea defectului diafragmatic și mortalitate, cât și între indexul diafragmatic (definit ca raportul dintre aria defectului diafragmatic și aria hemidiafragmului afectat) și mortalitate. S-a observat o înaltă semnificație statistică și în cazul analizei dintre grupele de severitate și mortalitate pentru grupele A și B. Grupele C și D nu au prezentat din păcate semnificație statistică în corelație cu mortalitatea. [29]

Abordând relațiile dintre grupele de afectare diafragmatică și indexul de severitate, la analiza multiparametrică s-au obținut corelații semnificativ statistice la practic toate cazurile. Grupele A, B și C au prezentat cele mai puternice corelații, doar la grupa D observându-se o pierdere minimă a semnificației statistice.

Mărimea defectului diafragmatic este un element foarte important de luat în considerare în cadrul bilanțului diagnostic și mai ales în timpul chirurgiei. Valoarea sa predictivă a fost deja demonstrată de numeroase ori în literatură, studiul nostru confirmând aceste descoperiri. Recomandăm realizarea măsurătorilor defectului diafragmatic la fiecare pacient și în același timp și calcularea indicelui diafragmatic. Chiar dacă nu am avut posibilitatea în acest studiu să analizăm și fidelitatea măsurătorilor, este clar totuși că există o bună corelație între imagistică și descoperirile intra-operatorii. De asemenea recomandăm și ca în cadrul comisiilor multidisciplinare să se discute despre utilitatea realizării modelelor 3D pe baza imaginilor IRM. Este o tehnică relativ nouă de abordat o problemă veche, dar în viitor este posibil să vedem din ce în ce mai multe centre care vor opta și pentru această procedură pentru îmbunătățirea conduitei terapeutice și a consilierii familiale.

9. Explorarea afectării volumelor pulmonare individuale în cadrul HDC și a biometriei toracice

În acest studiu dorim să analizăm mai amănunțit relația care există între volumele pulmonare individuale și anumite elemente patologice, cum ar fi: mărimea defectului diafragmatic, poziția acestuia, organele herniate, etc.

Pentru acest studiu s-a început prin calcularea volumelor pulmonare individuale prin metoda planimetrii. Similar cu evaluarea severității globale a hipoplaziei pulmonare, de această dată, fiecare plămân în parte a fost supus aceleiași analize pentru a-l încadra într-o grupă de severitate pe baza raportului dintre valorile observate și cele prezise de literatură.

S-au utilizat aceleași intervale precum în primul studiu.

În cadrul aceluiași studiu s-au explorat și diametrele antero-posterioare și transversale ale fiecărui hemidiafragm pentru a căuta eventuale modificări ale simetriei toracice.

Aceste măsurători au fost apoi comparate cu valorile prezise din literatură. Din cauza faptului că nu există astfel de valori obținute din studii IRM, ne-am folosit de datele oferite din studiul ecografic al grupului condus de Lian et al.[30]

Urmărind relația dintre indexul pulmonar al plămânului ipsilateral breșei diafragmatice, și al indexului pulmonar contralateral asupra supraviețuirii, se observă o înaltă semnificație statistică. În momentul în care se realizează o analiză multiparametrică a celor două valori față de supraviețuire, se observă o pierdere a semnificației statistice pentru indexul pulmonar ipsilateral, în timp ce indexul pulmonar controlateral rămâne în continuare puternic semnificativ statistic. Această dinamică a celor doi parametri ne arată de fapt că în determinarea supraviețuirii, un factor ceva mai important îl prezintă indicele pulmonar contralateral.

S-au observat relații înalt semnificative statistic și la analiza relației dintre volumele pulmonare stâng și drept asupra indexului pulmonar global. De asemenea, aceeași corelație s-a demonstrat și în cazul analizei relației dintre indexul pulmonar individual și indexului pulmonar global

Realizând analize uniparametrice și multiparametrice, s-a demonstrat că o diferență mai mare între cele două diametre transversale ale hemidiafragmelor prezintă o înaltă semnificație statistică în corelație cu mortalitatea. În ultimul rând, în ceea ce privește diferența dintre diametrele transversale ale hemidiafragmelor și latero-devierea mediastinului, s-a investigat și relația acestora cu gradul de severitate. La fel ca în cazul anterior, s-a demonstrat o puternică corelație statistică între acești parametri, demonstrând faptul că laterodevierea mai importantă a structurilor mediastinale va determina creșterea gradului de severitate.[31]

Studiul a demonstrat anumite elemente extrem de importante care țin de morfopatogenia și evoluția HDC. În primul rând vom face referire la efectele asupra volumelor pulmonare individuale. Unul din elementele care trebuie menționate este faptul că volumul pulmonar controlateral breșei diafragmatice are o ponderație mai mare în prezicerea mortalității, cât și în determinarea gradului de severitate. Mecanismele fiziopatologice din spatele acestor fenomene nu sunt încă clare și trebuie explorate în continuare.

Se confirmă prezența anumitor alterări ale parametrilor biometrici toracici uzuali, demonstrându-se o relație importantă mai ales între diametrul transversal toracic și gradul de severitate. De asemenea, s-a demonstrat o relație importantă și între gradul de deviere mediastinală și indicele de severitate.

10. Discuții generale ale tezei

În ciuda rarității sale, HCD este o boală complexă cu un important impact asupra pacienților. După cum am reușit să subliniem de-a lungul acestei teze, există deja numeroase aspecte ale bolii care sunt bine înțelese și utilizate în practica curentă. Diagnosticul antenatal devine din ce în ce mai frecvent și sigur, în esență cazurile care rămân în general nediate diagnosticate provenind din sarcini neurmărite. În același timp, s-au observat îmbunătățiri majore aduse nu numai diagnosticării acestei maladii, cât și dezvoltarea a numeroși parametri care să ajute clinicianul să evalueze cât mai exact severitatea și prognosticul. Pentru toate aceste aspecte se folosește mai ales ecografia în practica curentă, fiind o explorare rapidă și accesibilă în majoritatea clinicilor și spitalelor. Cu toate acestea, din ce în ce mai mult se observă însă nevoia completării examinărilor ecografice inițiale cu tehnici moderne de IRM. Această tehnică deja folosită de un număr considerabil de ani ne oferă beneficii semnificative atât în confirmarea diagnosticului, cât și în completarea acestuia cu anumite informații foarte valoroase pentru clinicieni. [32]

Printre cele mai dezbătute subiecte, când vine vorba de explorarea ante-natală a acestei maladii, este stratificarea riscului. În ultimii ani, atât prin diagnosticul mai performant, cât și prin îmbunătățirea protocoalelor ante și post-natale, cât și tehnicilor operatorii și terapeutice antenatale, se observă din ce în ce mai mult o scădere a morbi-mortalității. Acest fenomen este încurajator și în același timp, cel mai bun semn că există progrese palpabile când vine vorba de îmbunătățirea conduitelor diagnostice și terapeutice în cazul pacienților cu HCD. După cum s-a observat în evaluarea severității, poate cel mai important aspect este folosirea unor valori de referință adecvate. După cum știm, există diferențe antropometrice între diferite regiuni și chiar dacă uneori diferențele pot părea mici, acestea pot rezulta în alterarea semnificativă a evaluării de severitate în cazul pacienților cu HCD. După cum s-a demonstrat deja, clasificarea corectă într-o grupă de severitate poate schimba conduita terapeutică atât antenatal cât și postnatal. Este recomandabilă efectuarea unui studiu dedicat țării noastre pentru stabilirea valorilor de referință ale volumelor pulmonare fetale în funcție de vârsta gestațională.[12,33–35]

Un alt element care este foarte important de reținut este că nu numai volumele pulmonare au un rol important în stratificarea riscului. Într-o măsură aproape la fel de importantă este și analizarea organelor herniate prin breșa diafragmatică, în primul rând axându-ne pe prezența sau absența ficatului. Prezența acestuia reprezintă un factor de prognostic negativ major ce trebuie notat și luat în seamă de către echipa medicală atât pentru conduita terapeutică antenatală, și mai ales pentru pregătirea chirurgicală. Acest fenomen a fost deja observat de mai mulți autori, în acest moment, apărând noi întrebări legate de acest subiect. Există noi păreri care consideră că trebuie cuantificată cantitatea de ficat care ascensionează la nivelul toracelui, aceasta putând reprezenta un eventual parametru prognostic chiar mai important decât volumul pulmonar total. Această ipoteză seamănă într-o oarecare măsură cu anecdota oului și a găinii. În esență, întrebarea care a fost ridicată de anumiți autori se poate rezuma în felul următor: există un volum mare de ficat herniat din cauza faptului că plămânul are un volum mic sau plămânul are un volum mic pentru că o cantitate mare de ficat a herniat prin breșa diafragmatică? Acestea sunt întrebări cu care ne confruntăm în continuare și care trebuie explorate pentru o mai bună înțelegere a acestei maladii.[36,37]

De asemenea, nu este de neglijat nici prezența celorlalte organe abdominale care ascensionează prin defectul diafragmatic, acestea reprezentând elemente vitale pentru prepararea operatorie. Din nou, aici vom face referire în special la stomac, acesta fiind un alt organ care a fost intens urmărit pentru posibila sa valoare prognostică. Problema care apare cel mai des în această situație, precum și în cazul ascensionării ficatului, este lipsa unui consens al literaturii. Există păreri care consideră suficientă doar evidențierea ascensionării stomacului, în timp ce alți autori consideră că este mai importantă poziția stomacului față de cord, și în final un alt grup care consideră că trebuie găsită o cale de a cuantifica volumul stomacului ascensionat. Deși poate aceste probleme par să fie similare cu cele care apar în cuantificarea herniei hepatice, trebuie să luăm în considerare faptul că stomacul este un organ cavităar, cu volum variabil și foarte mobil. În esență, părerea destul de comun regăsită în literatura de specialitate este că nu prezența stomacului determină direct creșterea severității, ci faptul că poziția sa reflectă anumite modificări cu impact mai important asupra gradului de severitate. Din nou, aceste subiecte sunt în continuare incomplet studiate și în viitor trebuie continuate studiile pe loturi mai numeroase de pacienți care să continue inclusiv în perioada postnatală pentru a putea corela descoperirile ecografice și IRM antenatale cu cele chirurgicale sau anatomopatologice. [23,38,39]

După cum s-a observat, există și metode ecografice specifice pentru evaluarea severității folosind în primul rând raportul LHR. Deși nu la fel de precis precum realizarea unei ecografii 3D sau a unui IRM, este clar că IRM-ul nu va înlocui niciodată ecografia ca metodă de screening, dar trebuie să acceptăm faptul că nici ecografia nu mai este suficientă pentru un bilanț malformativ complet pentru acești pacienți. Aceste tehnici imagistice au o relație complementară, fiecare oferind alte informații despre pacienți.

La baza acestei patologii stă prezența defectului diafragmatic. Cum putem reaminti, evaluarea breșei diafragmatice se poate realiza doar prin tehnici IRM, ecografia nefiind capabilă să descrie cu acuratețe nici poziția și nici mărimea breșei. Totuși, pentru o mai bună înțelegere a capacității de evaluare corectă a acesteia, cât și a dinamicii breșei de-a lungul gestației, trebuie continuate studiile, existând destul de multe necunoscute care țin de acest subiect. Cel mai important aspect este corelarea descoperirilor IRM cu cele intra-operatorii ale chirurgilor. Studiul nostru a arătat capacitatea IRM de a descrie poziția defectului diafragmatic cât și mărimea acestuia. Din păcate, nu s-au putut obține protocoalele operatorii pentru ca mai departe să corelăm cu precizia acestor măsuri.

Deși literatura nu s-a concentrat foarte mult pe aceste aspecte, s-au observat în cadrul studiului nostru anumite modificări ale biometriei toracice care sunt puternic legate de gradul de severitate și de mortalitate. Este posibil ca în viitor să se găsească și mai multe elemente care să ne ajute în stratificarea riscului folosind biometria toracică, aceasta putând prezenta un interes mai ridicat în special în cazul explorărilor ecografice. În cazul realizării unui IRM sau o tehnică de ultrasonografie 3D, se recomandă de fiecare dată calcularea volumelor pulmonare totale pentru evaluare riscului și ulterior pentru deciziile terapeutice. Conduita și deciziile terapeutice trebuie mereu adaptate pacientului, însă este clar că informațiile oferite de explorările imagistice utilizate curent, fie că este vorba de ecografie, fie că este vorba de IRM, au devenit indispensabile iar efectuarea lor în cel mai scurt timp posibil de la descoperirea patologiei reprezintă o prioritate. Momentul descoperirii patologiei poate influența decizia comisiei multidisciplinare de a întrerupe sarcina sau din contră de a încerca o procedură fetoscopică.

11. Concluzii generale ale tezei

Examinarea IRM a arătat o excelentă capacitate de a completa bilanțul malformativ fetal în cazul pacienților care suferă de HDC. Considerăm că toți pacienții la care se ridică suspiciunea acestei patologii trebuie investigați suplimentar prin IRM pentru confirmarea

diagnosticului. Chiar dacă examinările ecografice sunt satisfăcătoare, cu punerea în evidență a organelor diafragmatice și calcularea corectă a LHR-ului, examinarea IRM este în continuare recomandată pentru completarea diagnosticului și a volumelor pulmonare. În esență, când vorbim despre recomandările IRM-ului fetal, considerăm că acesta trebuie făcut în toate situațiile, reprezentând o investigație esențială în bilanțul complet al pacienților care suferă de HDC.

Pentru populația României s-a demonstrat faptul că putem utiliza cu încredere valorile precise ale volumelor pulmonare în funcție de vârsta gestațională oferite de echipa condusă de Rypens et al. Față de restul valorilor de referință pe care le-am explorat în cadrul tezei, acestea sunt cele mai apropiate populației noastre, oferind cele mai precise evaluări ale severității. Indirect, acest aspect nu demonstrează inferioritatea celorlalte studii care au fost examinate în cadrul tezei, ci demonstrează faptul că fiecare trebuie folosit pentru populația sa țintă. În viitor, una dintre cele mai importante măsuri pe care le putem lua pentru a îmbunătăți calitatea diagnostică a IRM-ului este să realizăm un studiu care să stabilească valorile de referință pentru populația țării noastre. În acel moment se va putea evalua cel mai corect severitatea utilizând tehnici IRM.

Ca principale avantaje ale metodei s-a demonstrat o excelentă capacitate de a măsura volumele pulmonare, astfel evaluându-se cu mare precizie gradul de severitate al pacientului.. Acesta este principalul avantaj pe care îl prezintă IRM-ul față de ecografia standard. În ultimii ani, odată cu dezvoltarea tehnicilor ecografice, au apărut și metode de explorare ecografică 3D precum tehnica VOCAL care permite calcularea volumelor pulmonare. În acest moment, în țara noastră, aceste tehnici sunt probabil chiar mai puțin accesibile decât IRM-ul, dar cu timpul poate ne vom afla în fața situației în care această examinare va fi mai accesibilă. Chiar și așa, IRM-ul aduce alte avantaje precum posibilitatea de calculare a volumului hepatic ascensionat prin breșa diafragmatică, un parametru care se dovedește a fi foarte important de evaluat.

Limitările cel mai des întâlnite în ceea ce privește IRM-ul este în primul rând accesul limitat din cauza numărului mic de centre care practică această examinare. Chiar și așa, ultimii ani au adus un număr din ce în ce mai mare de medici care abordează această examinare. Este o examinare care durează o perioadă mai lungă de timp și care este predispusă artefactelor de mișcare. Din fericire tehnici moderne de achiziție au dus la reducerea perioadei de examinare și în același timp au scăzut foarte mult gradul artefactelor de mișcare apărute în cadrul examinărilor.

S-a demonstrat capacitatea IRM-ului de a evalua mărimea și poziția defectului diafragmatic. Deși la acest moment, caracterizarea defectului diafragmatic nu face parte din protocolul standard de evaluare, considerăm că totuși trebuie investigat. Este încă neclar cel mai bun mod de descriere a breșei diafragmatice dacă ne referim la dimensiunea acesteia. La acest moment nu există încă o clasificare standardizată pentru acesta. Ceea ce lipsește în acest moment din arsenalul diagnostic este o metodă standardizată atât de măsurare, cât și de gradare a acestor defecte. Este necesar ca în viitor, studiile centrate asupra breșei diafragmatice să continue și să urmărească și corelația dintre descoperirile imagistice și cele chirurgicale sau anatomopatologice. Toate aceste elemente pot avea repercusiuni majore în alegerea conduitei terapeutice atât în perioada antenatală, cât și după naștere.

Un alt lucru important care s-a demonstrat în cadrul tezei este ponderația mai semnificativă a volumului pulmonar controlateral defectului diafragmatic în determinarea gradului de severitate. Acest fenomen nu este încă pe deplin înțeles și trebuie explorat în continuare. Există posibilitatea ca viitoare studii să schimbe procedurile terapeutice antepartum utilizate actual precum tehnica FETO dacă se va demonstra că există beneficii mult mai mari în ameliorarea volumului unui singur plămân. Putem presupune că în viitor, odată cu îmbunătățirea tehnicilor fetoscopice, cât și cu apariția noilor materiale terapeutice, se va putea ajunge la obstrucția unei singure bronhii principale.

Biometria toracică este un alt element care s-a dovedit a fi semnificativ afectată în cadrul HCD. Oarecum, după cum era de așteptat, s-au observat în general valori superioare față de cele de referință. Acest fenomen se datorează cel mai probabil prezenței organelor abdominale care exercită o presiune pasivă a cutiei toracice, astfel determinând expansionarea acesteia. Cel mai relevant element observat a fost diametrul toracic transversal. Acesta pare să fie cel mai bun indice biometric pentru evaluarea severității pacientului, observându-se corelații semnificative atât cu mortalitatea cât și cu indexul de severitate.

În încheiere dorim să subliniem că în ciuda faptului că HCD este o patologie cunoscută deja de foarte mult timp, există încă multe elemente care se pot îmbunătăți în ceea ce privește diagnosticarea și tratarea acesteia. Este o maladie rar întâlnită, dar care reprezintă în continuare o cauză importantă de morbiditate și mortalitate, pacienții putând prezenta sechele chiar și la mulți ani după intervențiile chirurgicale. Această teza a demonstrat atât evoluția tehnicilor diagnostice care au ajuns la un nivel înalt de performanță, cât și îmbunătățirea tehnicilor terapeutice care au determinat o creștere marcată a numărului de supraviețuitori care suferă de această boală. În același timp, au fost identificate și anumite

elemente care sunt în continuare insuficient explorate și care necesită continuarea studiilor pentru a putea îmbunătăți și mai mult conduita terapeutică.

Bibliografie Selectivă

- [1] Juretschke LJ. Congenital diaphragmatic hernia: update and review. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2001;30:259–68.
- [2] Longoni M, Pober BR, High FA. Congenital Diaphragmatic Hernia Overview. *GeneReviews®* [Internet] Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1359/> 2006.
- [3] Ishaq MU, Kunwar D, Qadeer A, Komel A, Safi A, Malik A, et al. Effect of vitamin A on maternal, fetal, and neonatal outcomes: An overview of deficiency, excessive intake, and intake recommendations. *Nutrition in Clinical Practice* 2024;39:373–84. <https://doi.org/10.1002/ncp.11096>.
- [4] Hamidi H, Weerakkody Y. Pulmonary hypoplasia. *Radiopaedia.org*, *Radiopaedia.org*; 2011. <https://doi.org/10.53347/rID-13372>.
- [5] PORTER HJ. Pulmonary hypoplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F81–3. <https://doi.org/10.1136/fn.81.2.F81>.
- [6] Warburton D, El-Hashash A, Carraro G, Tiozzo C, Sala F, Rogers O, et al. Lung Organogenesis. *Curr Top Dev Biol* 2010;90:73–158. [https://doi.org/10.1016/S0070-2153\(10\)90003-3](https://doi.org/10.1016/S0070-2153(10)90003-3).
- [7] Inanlou MR, Baguma-Nibasheka M, Kablar B. The role of fetal breathing-like movements in lung organogenesis. *Histology and Histopathology Cellular and Molecular Biology*, Doi: 1014670/HH-201261 2005:1261–6.
- [8] WIGGLESWORTH JS. Pathology of the lung in the fetus and neonate, with particular reference to problems of growth and maturation. *Histopathology* 1987;11:671–89. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1987.tb02682.x>.
- [9] Triebwasser JE, Treadwell MC. Prenatal prediction of pulmonary hypoplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017;22:245–9. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.03.001>.
- [10] (NINOS) TNINOSG. Inhaled Nitric Oxide and Hypoxic Respiratory Failure in Infants With Congenital Diaphragmatic Hernia. *Pediatrics* 1997;99:838–45. <https://doi.org/10.1542/peds.99.6.838>.
- [11] Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo CM, Chalouhi GE, Da Silva Costa F, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2022;59:840–56. <https://doi.org/10.1002/uog.24888>.

- [12] Lipshutz GS, Albanese CT, Feldstein VA, Jennings RW, Housley HT, Beech R, et al. Prospective analysis of lung-to-head ratio predicts survival for patients with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1997;32:1634–6. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(97\)90471-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(97)90471-1).
- [13] Gatta G, Di Grezia G, Cuccurullo V, Sardu C, Iovino F, Comune R, et al. MRI in Pregnancy and Precision Medicine: A Review from Literature. *J Pers Med* 2021;12:9. <https://doi.org/10.3390/jpm12010009>.
- [14] Marlow J, Thomas J. A review of congenital diaphragmatic hernia. *Australas J Ultrasound Med* 2013;16:16–21. <https://doi.org/10.1002/j.2205-0140.2013.tb00092.x>.
- [15] Gerards FA, Twisk JWR, Tibboel D, van Vugt JMG. Congenital Diaphragmatic Hernia: 2D Lung Area and 3D Lung Volume Measurements of the Contralateral Lung to Predict Postnatal Outcome. *Fetal Diagn Ther* 2008;24:271–6. <https://doi.org/10.1159/000151675>.
- [16] Guibaud L, Filiatrault D, Garel L, Grignon A, Dubois J, Miron MC, et al. Fetal congenital diaphragmatic hernia: accuracy of sonography in the diagnosis and prediction of the outcome after birth. *American Journal of Roentgenology* 1996;166:1195–202. <https://doi.org/10.2214/ajr.166.5.8615269>.
- [17] Leung JWT, Coakley F V., Hricak H, Harrison MR, Farmer DL, Albanese CT, et al. Prenatal MR Imaging of Congenital Diaphragmatic Hernia. *American Journal of Roentgenology* 2000;174:1607–12. <https://doi.org/10.2214/ajr.174.6.1741607>.
- [18] Yamashita Y, Namimoto T, Abe Y, Takahashi M, Iwamasa J, Miyazaki K, et al. MR imaging of the fetus by a HASTE sequence. *American Journal of Roentgenology* 1997;168:513–9. <https://doi.org/10.2214/ajr.168.2.9016238>.
- [19] Rypens F, Metens T, Rocourt N, Sonigo P, Brunelle F, Quere MP, et al. Fetal Lung Volume: Estimation at MR Imaging—Initial Results. *Radiology* 2001;219:236–41. <https://doi.org/10.1148/radiology.219.1.r01ap18236>.
- [20] Meyers ML, Garcia JR, Blough KL, Zhang W, Cassady CI, Mehollin-Ray AR. Fetal Lung Volumes by MRI: Normal Weekly Values From 18 Through 38 Weeks’ Gestation. *American Journal of Roentgenology* 2018;211:432–8. <https://doi.org/10.2214/ajr.17.19469>.
- [21] Osada H, Kaku K, Masuda K, Iitsuka Y, Seki K, Sekiya S. Quantitative and Qualitative Evaluations of Fetal Lung with MR Imaging. *Radiology* 2004;231:887–92. <https://doi.org/10.1148/radiol.2313021689>.

- [22] Sefidbakht S, Dehdashtian A, Bagheri F, Rahimirad N, Keshavarz P, Bijan B. Standard Normal Fetal Lung Volume by MRI Measurement. *Iranian Journal of Radiology* 2020;17. <https://doi.org/10.5812/iranjradiol.97847>.
- [23] Cordier A-G, Russo FM, Deprest J, Benachi A. Prenatal diagnosis, imaging, and prognosis in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Semin Perinatol* 2020;44:51163. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.07.002>.
- [24] Jani JC, Peralta CFA, Nicolaides KH. Lung-to-head ratio: a need to unify the technique. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2012;39:2–6. <https://doi.org/10.1002/uog.11065>.
- [25] Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CFA, Favre R, et al. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2007;30:67–71. <https://doi.org/10.1002/uog.4052>.
- [26] Senat M -V., Bouchghoul H, Stirnemann J, Vaast P, Boubnova J, Begue L, et al. Prognosis of isolated congenital diaphragmatic hernia using lung-area-to-head-circumference ratio: variability across centers in a national perinatal network. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2018;51:208–13. <https://doi.org/10.1002/uog.17463>.
- [27] Irish MS, Holm BA, Glick PL. Congenital Diaphragmatic Hernia. *Clin Perinatol* 1996;23:625–53. [https://doi.org/10.1016/S0095-5108\(18\)30199-4](https://doi.org/10.1016/S0095-5108(18)30199-4).
- [28] Holden KI, Ebanks AH, Lally KP, Harting MT. The CDH Study Group: Past, Present, and Future. *European Journal of Pediatric Surgery* 2024;34:162–71. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1778021>.
- [29] Shinno Y, Terui K, Endo M, Saito T, Nakata M, Komatsu S, et al. Optimization of surgical timing of congenital diaphragmatic hernia using the quantified flow patterns of patent ductus arteriosus. *Pediatr Surg Int* 2021;37:197–203. <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04788-9>.
- [30] Lian X, Xu Z, Zheng L, Zhu Z, Ejiwale T, Kumar A, et al. Reference range of fetal thorax using two-dimensional and three-dimensional ultrasound VOCAL technique and application in fetal thoracic malformations. *BMC Med Imaging* 2021;21:34. <https://doi.org/10.1186/s12880-021-00548-w>.
- [31] Amodeo I, Borzani I, Corsani G, Pesenti N, Raffaelli G, Macchini F, et al. Fetal MRI mediastinal shift angle and respiratory and cardiovascular pharmacological support in

- newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr* 2022;181:323–34. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04207-8>.
- [32] Politis MD, Bermejo-Sánchez E, Canfield MA, Contiero P, Cragan JD, Dastgiri S, et al. Prevalence and mortality in children with congenital diaphragmatic hernia: a multicountry study. *Ann Epidemiol* 2021;56:61-69.e3. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2020.11.007>.
- [33] Semánová C, Szöllősi GJ, Ilyés I, Cardon G, Latomme J, Iotova V, et al. Differences in Anthropometric Parameters of Children in Six European Countries. *Children* 2023;10:983. <https://doi.org/10.3390/children10060983>.
- [34] Snoek KG, Reiss IKM, Greenough A, Capolupo I, Urllesberger B, Wessel L, et al. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology* 2016;110:66–74. <https://doi.org/10.1159/000444210>.
- [35] Gallot D, Coste K, Francannet C, Laurichesse H, Boda C, Ughetto S, et al. Antenatal detection and impact on outcome of congenital diaphragmatic hernia: A 12-year experience in Auvergne (France). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2006;125:202–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.06.030>.
- [36] Shah NR, Criss CN, Burgi K, Matusko N, Geiger JD, Perrone EE, et al. Thoracoscopic Patch Repair of Congenital Diaphragmatic Hernia: Can Smaller Incisions Treat Larger Defects? *J Pediatr Surg* 2023. <https://doi.org/10.1016/J.JPEDIURG.2023.09.040>.
- [37] Ito M, Terui K, Nagata K, Yamoto M, Shiraishi M, Okuyama H, et al. Clinical guidelines for the treatment of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics International* 2021;63:371–90. <https://doi.org/10.1111/ped.14473>.
- [38] Basta AM, Lusk LA, Keller RL, Filly RA. Fetal Stomach Position Predicts Neonatal Outcomes in Isolated Left-Sided Congenital Diaphragmatic Hernia. *Fetal Diagn Ther* 2016;39:248–55. <https://doi.org/10.1159/000440649>.
- [39] Cordier A -G., Jani JC, Cannie MM, Rodó C, Fabietti I, Persico N, et al. Stomach position in prediction of survival in left-sided congenital diaphragmatic hernia with or without fetoscopic endoluminal tracheal occlusion. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2015;46:155–61. <https://doi.org/10.1002/uog.14759>.

Lista cu lucrările științifice publicate

1. **Neșțianu EG**, Popescu S, Alexandru DO, Giurcăneanu L, Vlădăreanu R. Thoracic Biometry in Patients with Congenital Diaphragmatic Hernia, a Magnetic Resonance Imaging Study. *Diagnostics* 2024;14:641. 1-14..
Diagnostics indexat: Web of Science, Scopus, PubMed, Embase; F.I. 3,6
<https://doi.org/10.3390/diagnostics14060641>;
<https://www.mdpi.com/2075-4418/14/6/641>
2. **Neșțianu EG**, Brădeanu CG, Alexandru DO, Vlădăreanu R. The Necessity of Magnetic Resonance Imaging in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Diagnostics* 2022;12:1733. 1-12.
Diagnostics indexat: Web of Science, Scopus, PubMed, Embase; F.I. 3,6
<https://doi.org/10.3390/diagnostics12071733>
<https://www.mdpi.com/1729030>
3. **Neșțianu EG**, Brădeanu CG, Drăgan I, Vlădăreanu R. The Benefits of MRI in the Prenatal Diagnosis of Congenital Diaphragmatic Hernia. *Maedica - A Journal of Clinical Medicine* 2021;16. 368-374.
Maedica - A Journal of Clinical Medicine - indexat: PubMed, EBSCO; F.I.
<http://doi.org/10.26574/maedica.2021.16.3.368>
[https://www.maedica.ro/articles/2021/3/2021_16\(19\)_No3_pg368-374.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2021/3/2021_16(19)_No3_pg368-374.pdf)
4. **Neșțianu EG**, Brădeanu-Guramba C, Vlădăreanu R, Vlădăreanu S. Advances in the prenatal investigation of the fetus using MRI. *GinecologiaRo* 2021;2:32. 44-49
<https://doi.org/10.26416/Gine.32.2.2021.5007>.
<http://www.revistaginecologia.ro/index.php/arhiv/372>
5. **Neșțianu EG**, Brădeanu CG, Drăgan I, Vlădăreanu R. Imagistic Correlations Between Ultrasound and MRI Examination of the Fetus With Congenital Diaphragmatic Hernia. *World Journal of Pharmaceutical and Medical Research* 2021;4: 43–53.
https://www.wjpmr.com/home/article_abstract/3392

6. **Neșțianu EG**, Guramba-Brădeanu C, Dima V, Bohilțea RE, Varlas V, Veduța A, et al. Natural history of a complex congenital diaphragmatic hernia. Romanian Medical Journal 2021;68:75–78.
<https://doi.org/10.37897/RMJ.2021.S5.13>.
https://rmj.com.ro/articles/2021.S5/RMJ_2021_Suppl5_Art-13.pdf