

ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

*Detecția ecografică a malformațiilor cardiace fetale la 11-14
săptămâni de sarcină*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. GHEORGHE PELTECU

Student-doctorand:
SIMONA FLORENTINA DUȚĂ

ANUL 2018

Lista de abrevieri si simboluri

DSAV- Defect septal atrioventricular

TAC- Trunchi arterial comun

CI- interval de incredere

CoA- Coarctatie de aorta

DR- rata de detectie

DV-duct venos

FMF- Fundatia de Medicina Fetală

FPR- rata rezultatelor fals pozitive

MoM- multiplu de mediană

TN-translucența nucală

PI- indice de pulsabilitate

VPN- valoare predictivă negativă

VPP- valoare predictivă pozitivă

DSV- Defect de sept ventricular

Se- Sensibilitate

Sp-Specificitate

Introducere

Malformațiile cardiace ocupă unul dintre primele locuri ca frecvență în rândul malformațiilor congenitale fetale. Dintre anomaliile congenitale severe, malformațiile cardiace cele mai frecvente anomalii. În datele din literatură, în seriile postnatale, incidența anomaliilor cardiace variază între 50/1000 de nașteri [1], atunci când sunt luate în calcul toate anomaliile structurale cardiace (defecte septale ventriculare; duct arterial deschis - mai frecvent la copiii născuți prematur; bicuspidia aortică - asociată cu morbiditate și mortalitate crescută, neputând fi diagnosticată antenatal sau anomalii cardiace minore precum anevrism de sept interatrial sau vena cavă superioară persistentă stângă) [1,2,3] și 4-9/1000 de nașteri, atunci când se exclud anomaliile cardiace minore [2,4]. O parte dintre acestea necesită supraveghere postnatală sau intervenție chirurgicală minimă și pot să nu aibă un impact major asupra calității vieții copilului, însă rămân multe dintre anomaliile cardiace congenitale care necesită îngrijire încă din momentul nașterii sau în primele săptămâni sau luni de viață. Acestea pun probleme mari de supraviețuire chiar în condițiile în care copiii beneficiază de tratament chirurgical cardiologic pediatric, fie cu viza curativă sau paliativă, influențând mortalitatea infantilă până la a reprezenta jumătate din decesele infantile cauzate de anomalii congenitale [4]. Detecția cât mai precoce a malformațiilor cardiace, chiar în primul trimestru de sarcină, permite consilierea adecvată a părinților și stabilirea unui plan de îngrijire specific. Obiectivul diagnosticului antenatal este în primul rând stabilirea prognosticului cardiac (care poate duce inclusiv la decizia de întrerupere a cursului sarcinii în cazuri extrem de grave), organizarea nașterii într-un centru specializat și tratamentul precoce al anomaliilor structurale grave, înainte de degradarea stării clinice a nou-născutului.

Examinarea cordului fetal se efectuează ideal la 18-22 săptămâni de gestație [5] însă această vârstă de sarcină nu este restrictivă, multe anomalii putând fi vizualizate atât după această vârstă de gestație cât și înainte. Întrucât este în interesul femeii gravide să aibă un diagnostic cât mai precoce al malformației cardiace, în ultimele 2 decenii a existat un interes deosebit în stabilirea unor factori de risc, markeri și metode de diagnostic ale malformațiilor cardiace congenitale în primul trimestru de sarcină [2,5].

Metoda consacrată de stabilire a riscului pentru anomalii cardiace congenitale constă în evaluare a unor markeri precum translucența nucală (TN). Aceasta a fost observată în 1995 ca fiind crescută la feții cu anomalii cardiace și trisomie 18. Studii efectuate între anii 1996-1997 au arătat asocierea între TN crescută atât la feții cu trisomie cât și la feții euploizi. [6,7,8,9,10] Ulterior, în 1999, s-a demonstrat folosirea TN ca marker de screening de prim trimestru pentru anomalii cardiace congenitale [11,12,13]. Tot în 1999 s-a observat că ductul venos are un flux modificat la feții cu anomalii cardiace congenitale iar în 2011 s-a demonstrat utilitatea acestuia, ca și utilitatea regurgitației tricuspidiene (TR), ca teste de screening pentru anomalii structurale cardiace [14,15,16,17]. Cel puțin unul din cei trei markeri (TN peste percentila 95, unda A inversată la nivelul DV și regurgitație tricuspidiană) este modificat la 57,6 % din feții cu malformații cardiace. Translucența nucală este peste percentila 95 la 35,3% din feții cu malformații cardiace față de 4,8% din feții cu cord normal, regurgitația tricuspidiană apare la 32,9% din feții cu malformații cardiace față de 1,3% din feții cu cord normal, iar unda A a DV este inversată la 28,2% din feții cu malformații cardiace față de 2,1% din feții cu cord normal [18]. Prin asocierea celor 3 markeri performanța screening-ului pentru anomalii cardiace congenitale este de 35,6% (pentru 1% FPR), 48,2% (pentru 3% FPR) și 54,1% (pentru 5% FPR) [19].

Ideea examinării directe a cordului în primul trimestru de sarcină a apărut în anii 90 [21], în timp având loc creșterea acurateții examinării direct proporțional cu îmbunătățirea calităților tehnice ale ecografelor și a expertizei operatorilor. Cordul fetal în primul trimestru de sarcină are aproximativ 6-10 mm [19].

Principiile de bază ale examinării cordului în primul trimestru de sarcină rămân aceleași ca și în trimestrul 2 și 3 [20], însă având în vedere dimensiunile mici ale cordului fetal și ale părților acestuia în primul trimestru, examinarea Doppler color este considerată mai folositoare decât modul B [2,3].

Contribuții personale

Având în vedere cele de mai sus, mi-am propus să studiez *contribuția examinării ecografice directe a cordului fetal între 11 și 14 săptămâni de gestație la detecția malformațiilor cardiace, comparativ cu contribuția examinării ecografice în al doilea trimestru de sarcină și raportat la numărul total de malformații cardiace (diagnosticate prenatal sau postnatal) care au necesitat tratament medical sau chirurgical în primul an de viață, într-o populație mixtă de gravide din București*. Obiectivele studiului sunt:

1. Să stabilesc și să aplic protocolul evaluării cordului fetal prin examinare directă la 11-14 săptămâni, în condițiile concrete ale elaborării acestui studiu;
2. Să analizez termenii în care metoda evaluării directe a cordului fetal la 11-14 săptămâni de sarcină se poate aplica la populația de studiu și rezultatele aplicării acestei metode;
3. Să studiez frecvența, rata de detecție, sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă și negativă, proporția din totalul anomaliilor cardiace diagnosticate antenatal și în primul trimestru a diverselor malformații cardiace la 11-14 săptămâni de sarcină;
4. Să analizez felul în care tipul malformației are impact asupra ratei de detecție comparativ cu rata de detecție în trimestrul al doilea și diagnosticele postnatale;
5. Să compar rata de detecție obținută prin aplicarea protocolului cu rata de detecție obținută prin folosirea translučenței nucleare ca test de screening pentru anomalii cardiace;
6. Să studiez asocierea dintre anomaliile structurale cardiace și defectele genetice și felul în care acestea se influențează;
7. Să analizez importanța evaluării cordului fetal prin examinare directă la 11-14 săptămâni de sarcină prin stabilirea valorii predictive negative a examinării cardiace directe în primul trimestru de sarcină;

8. Să studiez rezultatul diagnosticului precoce al anomaliilor cardiace asupra numărului de copii în viață (tratați sau stabili) comparat cu diagnosticul efectuat după primul trimestru;

9. Să studiez proporția și importanța practică a cazurilor în care nu s-a putut obține un rezultat clar (normal sau anormal) în primul trimestru;

10. Să coroborez rezultatele obținute în cadrul acestui studiu cu datele din literatura științifică de specialitate, care să conducă la recomandari privind utilitatea și contextul în care este posibilă introducerea evaluării ecografice directe a cordului fetal în protocolul de evaluare fetală în trimestrul întâi.

Lotul de studiu

Au fost incluși în lotul de studiu în total 8167 feți (7906 gravide, 7647 sarcini unice, 259 sarcini multiple, dintre care 2 sarcini cu tripleți, restul fiind sarcini gemelare) într-o populație neselectată într-un centru de referință (compusă din cazuri de screening și cazuri cu suspiciuni de anomalii) în perioada 05.10.2009-30.06.2017. Au fost incluse paciente cu sarcină cu vârstă de gestație între *11 săptămâni și 3 zile* și *13 săptămâni și 6 zile*. Au fost excluse pacientele care nu au dorit să participe la acest studiu și cele de la care nu s-au mai putut obține informații despre evoluția și rezultatul sarcinii după evaluarea ecografică din primul trimestru.

Vârsta gravidelor incluse în grupul de studiu a fost cuprinsă între 15 și 45 ani, cu o medie 30,2 ani și o mediană de 29,7 ani, metoda de concepție a fost spontană la 95,16 % din cazuri și indicele de masă corporală maternă a variat între 15 și 45, cu o valoare mediană de 22,32.

Vârsta gestațională la momentul examinării a variat între 78 și 98 de zile (11 săptămâni și 3 zile și o zi și 14 săptămâni) corespunzând unei lungimi cranio-caudale între 45 și 84 mm, conform protocolului FMF.

Valoarea TN a variat între 0,8 și 6,9 mm. Un procent de 52,7% din valorile TN măsurate au fost peste valoarea TN mediană așteptată, în vreme ce 2,7% din cazuri au avut valori ale măsurării TN sub percentila 5 și 3,1% au avut valori peste percentila 95, percentilele de referință fiind cele stabilite de FMF. Aceste valori au o distribuție normală, apropiată de valorile așteptate într-un lot cu aceleași caracteristici, conform datelor FMF și auditării FMF anuale a distribuției TN pe care examinatorii din Departamentul de Medicină Materno-Fetală al Spitalului Clinic Filantropia trebuie să o efectueze anual (www.fetalmedicine.org) [22].

Distribuțiile acestor caracteristici confirmă faptul că studiul a fost corect conceput și populația din lotul analizat reprezintă o populație neselectată dintr-un centru de referință.

În lotul studiat au existat 57 de cazuri cu anomalii genetice, 33 dintre acestea (57,9%) fiind reprezentate de trisomia 21 și 24 dintre ele (42,1%) fiind alte anomalii genetice.

În trimestrul al doilea de sarcină gravidele din lotul studiat au beneficiat de evaluarea ecografică a morfologiei fetale, și datele obținute au fost comparate cu cele colectate în primul trimestru de sarcină.

În cazul pacientelor la care nu s-a identificat nici o malformație cardiacă fetală în timpul vieții intrauterine, evaluarea postnatală s-a făcut prin obținerea de informații prin telefon de la paciente la minim 1 an după naștere. În cazul feților cu malformații cardiace, informațiile postnatale au fost obținute în funcție de caz, de la medicii neonatolog, cardiolog, genetician, anatomo-patolog. Perioada de urmărire a pacientelor din grupul de studiu a variat între o săptămână, și 72 de săptămâni. Deoarece un număr mic de gravide (92 gravide) nu au putut fi contactate după naștere rezultatul complet este disponibil doar la 7906 gravide din lotul studiat.

Rezumând, lucrarea studiază contribuția examinării ecografice directe a cordului fetal între 11 și 14 săptămâni de gestație la detecția malformațiilor cardiace, comparativ cu contribuția examinării ecografice în trimestrul al doilea și raportat la numărul total de malformații cardiace (diagnosticate prenatal sau postnatal) care au necesitat tratament medical sau chirurgical în primul an de viață, într-o populație neselectată de 7906 gravide cu vârsta cuprinsă între 15 și 45 de ani și 8167 feți cu vârsta gestațională cuprinsă între (11+3) și (14+0) săptămâni de sarcină într-un centru de referință.

Materiale și metodă

Examinările ecografice din lotul studiat au fost efectuate de 8 medici specialiști sau primari în specialitatea de obstetrică-ginecologie cu certificat de competență în ecografie obstetricală acordat de Ministerul Sănătății și acredități de FMF pentru ecografia de 11-14 săptămâni și care sunt auditați anual pentru menținerea acestei acreditări.

Ecografele folosite în acest studiu au fost ecografe Voluson 730 Pro sau Expert și E8 Expert (GE Medical Systems, Zipf, Austria). Abordarea ecografică a fost cea abdominală folosindu-se transductori curboliniari de 3-7,5 MHz sau 2-8 MHz. În cazurile în care imaginile obținute au fost considerate suboptimale, și, ca urmare, nu au permis examinarea adecvată a cordului fetal din cauza poziției de retroversie a uterului, indicelui crescut de masă corporală maternă, fibroame uterine, s-a recurs la abordarea transvaginală, folosindu-se transductori de 3-9 MHz sau de 4-9 MHz. Timpul de examinare pentru întreaga evaluare ecografică de trimestru întâi a fost de 30 de minute pentru fiecare făt (30 de minute pentru sarcinile unice și 60 de minute pentru sarcinile gemelare). În cazurile în care examinarea ecografică nu a putut fi efectuată complet în acest interval de timp, mai ales din cauza poziției fetale, s-a reluat examinarea în aceeași zi, după un interval de aproximativ 30 de minute, acest proces repetându-se până la obținerea tuturor imaginilor ecografice obligatorii stabilite prin protocol. S-au folosit imagini bidimensionale în modul B și Doppler color, Doppler pulsatil pentru evaluarea valvei tricuspide și, în cazuri selecționate, s-au stocat secvențe video 2D și volume 3D.

Pentru stocarea informațiilor demografice materne, antecedente patologice și obstetricale personale, rezultatele evaluării ecografice și rezultate biochimice (betaHCG și PAPP-A) s-a folosit programul de calcul FMF. Întrucât acest modul nu permite stocarea imaginilor dar permite, deși cu dificultate, stocarea informațiilor specifice cu privire la anomaliile structurale fetale și accesarea datelor cu privire la acestea, cazurile de malformații, inclusiv cele cardiace, sunt înregistrate în Registrul Instituțional de Malformații al Spitalului Clinic Filantropia, iar imaginile ecografice ale anomaliilor structurale au fost stocate atât în memoria ecografelor folosite, cât și în dispozitive separate de stocare de date.

Protocolul de examinare a cordului fetal se bazează pe faptul că principiile de bază ale examinării cordului în primul trimestru de sarcină în lotul examinat sunt aceleași cu trimestrul 2 și 3 [20], însă, având în vedere dimensiunile mici, de aproximativ 6-10 mm ale cordului fetal și părților acestuia în primul trimestru, o atenție deosebită s-a acordat imaginilor Doppler color. S-a folosit, de primă intenție, abordarea ecografică transabdominală, și, în cazuri selecționate, acolo unde imaginile ecografice obținute transabdominal au fost considerate suboptimale, s-a efectuat ecografie transvaginală.

Examinarea a constat într-o glisare transversală de la nivelul abdomenului superior la nivelul toracelui fetal până la nivelul arcului aortic, în modul B și încă unul în modul Doppler color cu un PRF de 4-5 kHz [23].

Protocolul de examinare a cuprins: evaluarea poziției și orientării fătului; situsul abdominal, respectiv poziția stomacului pe partea stângă; examinarea poziției venei cave inferioare și a aortei abdominale au fost efectuate acolo unde a fost posibil, dar nu obligatoriu. S-a examinat imaginea de 4 camere în mod B, cu evaluarea poziției, orientării și dimensiunii (aproximativ 1/3 din aria toracelui) cordului fetal, dimensiunile atriilor și ventriculilor, crucea inimii și inserția diferențiată a valvelor atrio-ventriculare la nivelul septului interventricular. De asemenea s-a examinat imaginea de 4 camere în modul Doppler color folosind un PRF de 4-5 kHz unde s-a urmărit forma și dimensiunile ventriculilor, umplerea aproximativ egală a celor doi ventriculi și fluxul (laminar) la nivelul valvelor atrio-ventriculare. Modelul normal al imaginii de 4 camere în modul Doppler color este evidențiat în Figura 1. S-a evaluat fluxul la nivelul valvei tricuspide prin Doppler pulsatil, prin metoda descrisă de FMF ca marker prim trimestru pentru aneuploidii. Planul de ejecție al aortei a fost examinat în mod B atunci când dimensiunile și poziția fătului au permis, și în toate cazurile în modul Doppler color, prin examinarea dimensiunii și fluxului liniar orientat către umărul drept, fără turbulențe la acest nivel. S-a evaluat planul celor 3 vase în modul B, cu vizualizarea arterei pulmonare, aortei ascendente și vena cavă superioară și în modul Doppler color unde s-a examinat ejecția arterei pulmonare la nivelul ventriculului drept, traiectul către posterior și continuarea cu ductul arterial și arcu aortic, formand împreună semnul V. Recomandată, dar nu obligatorie, a fost aplicarea modului Doppler color cu un PRF de 1,3kHz la nivelul imaginii de patru camere pentru evaluarea venelor pulmonare și la nivelul arcului aortic pentru examinarea originii și traseului arterei subclavii drepte.

Diagnosticile pentru principalele anomalii structurale cardiace fetale au fost luate în considerare după criteriile specifice și modelele ecografice concepute în acest scop.

Analiza datelor personale ale pacientelor a fost efectuată doar de medicii care au efectuat examinările ecografice. Doar ei au avut acces la informațiile personale ale pacientelor. PC-ul și celelalte instrumente de stocare pe care s-au păstrat pe termen lung informațiile sunt protejate prin parolă cunoscută doar de medicii care au efectuat examinările ecografice.

Examinarea ecografică a fătului în primul trimestru, inclusiv evaluarea cordului fetal s-a făcut cu acordul pacientelor. S-a obținut acordul informat al pacientelor pentru includerea în acest studiu, incluzând și acordul de a fi contactate în primul an de viață al nou-născutului pentru aflarea rezultatului final al sarcinii.

Rezultate

În lotul examinat au fost identificate în total 41 anomalii cardiace. Am calculat o frecvență a anomaliilor cardiace fetale de 5,02/1000 de nașteri. Rata de detecție antenatală a fost de 95,12%, iar rata de detecție în primul trimestru a fost de 75,6%. Am calculat sensibilitatea (Se) de 75,61% (atunci când un făt a avut o malformație cardiacă, probabilitatea ca ecografia să o depisteze a fost de 75,61%), specificitatea (Sp) de 100% (atunci când un făt nu a avut o malformație cardiacă, probabilitatea ca testul imagistic să reflecte acest lucru a fost de 100%), VPP = 100% (toți subiecții la care testul a fost pozitiv au avut într-adevăr o malformație cardiacă), VPN = 99,87% (99,87% dintre subiecții la care ecografia a fost negativă pentru malformații cardiace nu au avut patologie). Un test z pentru compararea proporțiilor a arătat că a existat o diferență semnificativă statistic între proporția de subiecți diagnosticați cu anomalii ale cordului în primul trimestru și cei diagnosticați în trimestrul doilea de sarcină ($z = 5,0859$, $p = 0,00$).

Astfel, au fost diagnosticate:

- **10 cazuri de anomalii de tipul tetralogie Fallot/trunchi arterial comun**, toate fiind diagnosticate antenatal; dintre acestea 7 au fost diagnosticate în trimestrul întâi de sarcină și 3 (toate acestea fiind cazuri de tetralogie Fallot) au fost diagnosticate în

trimestrul al doilea de sarcină. Frecvența acestor anomalii a fost de 1,2/1000 de nașteri, rata de detecție antenatală a fost de 100% și rata de detecție în primul trimestru de sarcină a fost de 70%. Valoarea predictivă pozitivă de 100% și cea predictivă negativă de 99,83%. Tetralogia Fallot și trunchiul arterial comun împreună au reprezentat 25,64% din anomaliile cardiace diagnosticate antenatal și 22,58% din anomaliile diagnosticate în primul trimestru de sarcină. Un test z pentru compararea proporțiilor a arătat că nu a existat o diferență semnificativă statistic între proporția de subiecți diagnosticați cu anomalii de tip tetralogie Fallot/trunchi arterial comun în primul trimestru și cei diagnosticați în trimestrul al doilea ($z = 1,79$, $p = 0,07$);

- **11 cazuri de anomalii de creștere a cordului stâng** (hipoplazie de cord stâng/coarctare de aortă), 10 dintre acestea fiind diagnosticate antenatal; dintre ele 9 au fost diagnosticate în trimestrul întâi și un caz de coarctare de aortă a fost diagnosticat în trimestrul al doilea de sarcină. Frecvența acestor anomalii a fost de 1,34/1000 de nașteri, rata de detecție antenatală a fost de 90,9% și rata de detecție în primul trimestru de sarcină a fost de 81,8%. Valoarea predictivă pozitivă de 100% și cea predictivă negativă de 99,97%. Sensibilitatea examinării cordului fetal oricând în timpul sarcinii pentru anomaliile de creștere a cordului stâng a fost de 90,9%, specificitatea de 100%, valoarea predictivă pozitivă de 100% și cea predictivă negativă de 99,98%. Au reprezentat 25,64 % din anomaliile cardiace diagnosticate antenatal și 29,03% din anomaliile diagnosticate în primul trimestru. Un test z pentru compararea proporțiilor a arătat că a existat o diferență semnificativă statistic între proporția de subiecți diagnosticați cu anomalii de creștere a cordului stâng și cei diagnosticați în trimestrul al doilea ($z = 3,58$, $p = 0,00$);
- **1 caz de transpoziție de mari vase**, diagnosticat în trimestrul al doilea de sarcină. Frecvența acestei anomalii a fost de 0,12/1000 de nașteri, rata de detecție antenatală a

- fost de 100% și rata de detecție în primul trimestru de sarcină a fost de 0%. A reprezentat 2,56 % din anomaliile cardiace diagnosticate antenatal;
- **4 cazuri de arc aortic drept**, toate fiind diagnosticate antenatal; dintre ele 3 au fost diagnosticate în trimestrul întâi și un caz arc aortic drept a fost diagnosticat în trimestrul al doilea. Frecvența acestei anomalii a fost de 0,48/1000 de nașteri, rata de detecție antenatală a fost de 100% și rata de detecție în primul trimestru de sarcină a fost de 75%. Valoarea predictivă pozitivă de 100% și cea predictivă negativă de 99,98%. Arcul aortic drept a reprezentat 10,2% din anomaliile cardiace diagnosticate antenatal și 9,67% din anomaliile diagnosticate în primul trimestru de sarcină;
 - **5 cazuri de defect septal atrioventricular**, toate fiind diagnosticate în primul trimestru de sarcină. Frecvența acestei anomalii a fost de 0,61/1000 de nașteri, rata de detecție antenatală și rata de detecție în primul trimestru au fost de 100%. A reprezentat 12,82% din anomaliile cardiace diagnosticate antenatal și 16,12% din anomaliile diagnosticate în trimestrul întâi de sarcină. Un test z pentru compararea proporțiilor a arătat că aceste date au semnificație statistică ($z = 3,1623$ $p = 0,00158$);
 - **4 cazuri de defect septal ventricular izolat** (cu semnificație clinică), 3 dintre acestea fiind diagnosticate antenatal; dintre ele, 1 caz a fost diagnosticat în trimestrul întâi și 2 cazuri au fost diagnosticate în trimestrul al doilea de sarcină. Frecvența acestei anomalii a fost de 0,48/1000 de nașteri, rata de detecție antenatală a fost de 75% și rata de detecție în primul trimestru de sarcină a fost de 25%. Valoarea predictivă pozitivă a examinării cordului fetal în primul trimestru de sarcină pentru defectul de sept ventricular (izolat) a fost de 100% și cea predictivă negativă de 99,96%. A reprezentat

- 7,69 % din anomaliile cardiace diagnosticate antenatal și 3,22% din anomaliile diagnosticate în trimestrul întâi de sarcină;
- **2 cazuri ventricul stâng cu dublă cale de ejecție**, amândouă fiind diagnosticate antenatal în primul trimestru. Frecvența acestor anomalii a fost de 0,24/1000 de nașteri, rata de detecție antenatală și rata de detecție în primul trimestru au fost de 100%. A reprezentat 5,12 % din anomaliile cardiace diagnosticate antenatal și 6,45% din anomaliile diagnosticate în primul trimestru. Un test z pentru compararea proporțiilor a arătat că aceste date au semnificație statistică ($z = 2, p = 0,0455$);
 - **1 caz de atrezie de tricuspida cu defect septal ventricular**
 - **1 caz de isomerism atrial stâng**
 - **1 caz de cord tricameral**
 - **1 caz de cord plurimalformat** la care nu s-a putut stabili diagnosticul specific.

Aceste ultime patru cazuri au fost toate diagnosticate în primul trimestru de sarcină, rezultând o frecvență de 0,12/1000 de nașteri pentru fiecare, rata de detecție antenatală și rata de detecție în primul trimestru au fost de 100%. Fiecare dintre acestea au reprezentat 2,56% din anomaliile cardiace diagnosticate antenatal și 3,22% din anomaliile diagnosticate în primul trimestru. Având în vedere prevalența foarte mică a acestor anomalii, consider că pentru a putea stabili sensibilitatea, specificitatea și valorile predictive ale examinării pentru aceste malformații este necesar un lot mult mai mare de subiecți.

Nu a existat o diferență statistică ($p=0,211$) între tipul de imagine anormală (doar imaginea de 4 camere, doar imaginea celor 3 vase sau amândouă) și numărul de cazuri diagnosticate.

Tabelul 1. Anomalii cardiace diagnosticate, rata de detecție (DR) și frecvența la 1000 de nașteri.

Anomalie cardiacă	Tim 1	Trim 2	Post-natal	Total	DR Trim 1, %	DR Antenatal, %	Frecvența /1000 nașteri
TAC/ tetralogia Fallot	7	3	0	10	70	100	1,2
CoA/ hipoplazie de cord stâng	9	1	1	11	81,8	90,9	1,34
Transpoziție de mari vase	0	1	0	1	0	100	
Arc aortic drept	3	1	0	4	75	100	0,48
DSAV	5	0	0	5	100	100	0,61
DSV	1	2	1	4	25	75	0,48
Ventricul drept cu cale dublă de ejecție	2	0	0	2	100	100	0,24
Atrezie tricuspida cu DSV	1	0	0	1	100	100	0,12
Izomerism atrial stâng	1	0	0	1	100	100	0,12
Cord tricameral	1	0	0	1	100	100	0,12
Anomalii neclasificate	1	0	0	1			
Total	31	8	2	41	75,6	95,1	5,02

Tabelul 1 sintetizează rezultatele obținute ce sunt descrise mai sus, și anume, tipurile de anomalii diagnosticate precum și numărul lor în primul trimestru de sarcină, în al doilea trimestru de sarcină precum și postnatal, evidențiind rata de detecție în primul trimestru de sarcină precum și antenatal și frecvența acestor anomalii la 1000 de nașteri.

Am calculat rata de detecție excluzând defectul septal ventricular și am obținut o rata de detecție a malformațiilor cardiace în primul trimestru de 81,08% (Se=81,08% VPN 99,91%) și o rată de detecție antenatală de 97,29% (Se= 97,29%, VPN: 99,98 %).

În grupul feților diagnosticați în primul trimestru cu anomalii structurale cardiace, în total 31 cazuri, 12 au avut o translucență nucală peste limite normale, variind între 3 mm și 8 mm, iar 19 au avut translucență nucală în limite normale. Niciunul dintre feții cu anomalii structurale cardiace care nu au fost diagnosticați în trimestrul întâi nu a avut translucență nucală crescută. Folosirea TN ca test de screening pentru anomalii cardiace congenitale ne-ar fi dat o sensibilitate de 29,26%, specificitate de 96,88%, VPP de 4,52 și VPN=99,63.

Un număr de 14 din cei 31 de feți diagnosticați cu anomalii cardiace structurale în primul trimestru au avut sindroame genetice asociate, ceea ce a condus la întreruperea sarcinii după stabilirea diagnosticului genetic.

Alte 3 sarcini au fost întrerupte după examinarea de prim trimestru din cauza asocierii cu alte anomalii structurale incompatibile cu supraviețuirea, precum acrania.

Un caz care a făcut parte dintr-o sarcină gemelară biamniotică-monocorială a necesitat la începutul trimestrului al doilea ocluzia LASER a cordonului ombilical al fătului cu malformație cardiacă care avea semne de insuficiență cardiacă și iminență de oprire din evoluție, riscând astfel supraviețuirea fătului structural normal.

Alte 3 cazuri au fost pierdute din urmărire după confirmarea diagnosticului ecografic în al doilea trimestru de sarcină.

Un caz de anomalie cardiacă severă (DSAV cu heterotaxie) și 3 cazuri cu anomalii care nu necesită tratament postnatal (2 de arc aortic drept și 1 defect septal ventricular) sunt în viață, tratate sau stabile. În 6 cazuri sarcinile au fost întrerupte după confirmarea diagnosticului de malformație cardiacă severă și izolată în trimestrul al doilea de sarcină.

Dintre cei 8 feți diagnosticați cu anomalii structurale cardiace în al doilea trimestru de sarcină, o sarcină (arc aortic drept) a fost întreruptă din cauza diagnosticării trisomiei 18 în al doilea trimestru. Un alt făt (coarctăție de aortă) a decedat post-natal. Ceilalți 6 feți sunt în viață, tratați sau stabili.

Un număr semnificativ mai mic ($p=0,000722$) de feți cu malformații cardiace diagnosticați în primul trimestru sunt în viață, stabili sau tratați, față de cei diagnosticați după primul trimestru. Un număr semnificativ mai mic ($p=0,022822$) de feți cu malformații cardiace severe și izolate diagnosticați în primul trimestru sunt în viață, stabili sau tratați, față de cei diagnosticați după primul trimestru.

În Tabelul 2 sunt prezentate sintetic aceste rezultate, și anume tipul anomaliei structurale cardiace, numărul feților diagnosticați pentru fiecare tip de malformație, în primul trimestru, respectiv, în al doilea trimestru de sarcină.

Tabelul 2. Situația cazurilor diagnosticate în primul și al doilea trimestru de sarcină.

Situația cazurilor diagnosticate	Nr. feți diagnosticați în trimestrul 1	Nr. feți diagnosticați în trimestrul 2
Anomalii genetice	14	1
Alte anomalii structurale	3	0
Deces intrauterin/postnatal	6	1
Sarcina monocorială/ întrerupere selectivă	1	0
Pierdut din urmărire	3	0
În viață, tratați sau stabili	4 (1 anomalie severă și izolată)	6 (4 anomalii severe și izolate)
Total	31	8

Din totalul de 41 de feți cu anomalii structurale cardiace din lotul studiat, 15 feți au avut sindroame genetice asociate, reprezentând 36,58%. Dintre aceștia 14 feți, reprezentând 34,14% au făcut parte din grupul de feți diagnosticați cu anomalii structurale cardiace în primul trimestru de sarcină și 1 făt (2,43%) din cei diagnosticați cu anomalii structurale cardiace a fost diagnosticat după trimestrul întâi de sarcină. Dintre cei 31 de feți diagnosticați în total cu anomalii structurale cardiace fetale în primul trimestru de sarcină, procentul celor cu sindroame genetice asociate a fost de 45,16%.

În lotul examinat (8167 feți) au existat 57 de cazuri de sindroame genetice. Frecvența anomaliilor structurale cardiace în populația totală a fost de 5,02/1000 de nașteri, în populația euploidă (8110 feți) a fost de 3,20/1000 de nașteri iar în populația cu anomalii genetice 26,31%. Frecvența relativă a anomaliilor structurale cardiace congenitale în populația cu defecte genetice față de populația euploidă a fost de 82,21.

Frecvența anomaliilor genetice în grupul de feți cu cord structural normal (8126 feți) a fost de 5,16/1000 de feți, în timp ce frecvența anomaliilor genetice în grupul feților malformați cardiac a fost de 36,5%. Frecvența relativă a anomaliilor genetice în populația cu anomalii structurale cardiace față de populația cu cordul normal a fost de 70,9.

Au existat 48 de gravide (0,61%) la care după evaluarea ecografică a cordului fetal în primul trimestru nu s-au putut obține imagini clare normale sau anormale ale cordului fetal, de aceea au fost chemate pentru reevaluare înainte de începutul trimestrului al doilea de sarcină. Din acest grup au făcut parte 2 anomalii structurale considerate ca făcând parte din cele diagnosticate

în primul trimestru de sarcină (1 caz de hipoplazie de cord stâng și un caz de defect septal atrioventricular).

Așadar, din grupul feților la care s-a putut stabili în primul trimestru de sarcină faptul că există o anomalie cardiacă (29 de cazuri) și s-a putut formula un diagnostic (28 de cazuri), toate diagnosticele de anomalii cardiace au fost confirmate (100%). In grupul feților în care nu s-a putut stabili dacă cordul fetal este normal sau anormal în primul trimestru (48 de feți) au fost 2 anomalii cardiace (4,16 %). In grupul feților la care în primul trimestru cordul a fost considerat normal (8091 feți) au existat 10 cazuri de anomalii structurale cardiace fetale (0,012%). Tabelul 3 prezintă sistematic aceste date.

Tabelul 3. Comparație între rezultatele finale de cord fetal anormal în grupurile de feți considerați cu cord anormal, normal sau care nu a putut fi evaluat.

	Anormal	Nu se poate evalua	Normal
Cordul considerat in primul trimestru	29	48	8091
Rezultate finale cord fetal anormal	29	2	10
% cord fetal anormal	100%	4,16%	0,012%

Discuții asupra rezultatelor obținute

In datele din literatură în seriile postnatale incidența anomaliilor cardiace variază între 50/ 1000 de nașteri atunci când sunt luate în calcul toate anomaliile structurale cardiace- precum defecte septale ventriculare, duct arterial deschis (care sunt mai frecvente la copiii născuti prematur),

bicuspidia aortică (care, deși asociată cu morbiditate crescută, nu poate fi diagnosticată antenatal), sau anomaliile cardiace minore precum anevrism de sept interatrial sau venă cavă superioară persistentă stânga [1-3] și la 4-9/1000 de nașteri atunci când se exclud anomaliile cardiace minore și în seriile prenatale [2,4,25].

Frecvența anomaliilor structurale cardiace în lotul studiat în această lucrare a fost de 5,05/ 1000 de nașteri. Această valoare este concordantă cu datele din literatura care se referă la diagnosticile efectuate în perioada prenatală. Având în vedere ca obiectivul diagnosticului antenatal este în primul rând stabilirea prognosticului cardiac (care poate duce inclusiv la decizia de întrerupere a cursului sarcinii în cazuri extrem de grave), organizarea nașterii într-un centru specializat sau tratamentul precoce al anomaliilor structurale grave înainte de degradarea stării clinice a nou-născutului, consider că frecvența calculată în lotul nostru are valoare practică, incluzând tocmai acele cazuri care pot beneficia de îngrijirile menționate [26].

Am obținut frecvențe mai mari decât cele din seriile postnatale mai ales în cazul anomaliilor structurale care sunt asociate mai des cu sindroame genetice; având în vedere asocierea puternică cu trisomia 21 pentru care se face screening antenatal, o parte din aceste cazuri de trisomie din seriile clasice sunt diagnosticate antenatal, astfel încât doar o parte dintre ele ajung să aibă diagnosticul cardiac. Defectele care sunt mai rar asociate cu sindroame genetice-transpoziția de mari vase, atrezia de tricuspidă sau cordul tricameral au avut frecvențe asemănătoare cu prevalențele raportate în literatură în seriile postnatale. În ceea ce privește izomerismul de cord stâng, acesta este aproape inexistent în seriile postnatale, prin oprirea din evoluție a acestor sarcini din cauza bradicardiei severe și insuficienței cardiace fetale. Consider că valorile mai mari ale frecvenței pentru unele anomalii, precum cele –conotruncale, cele de creștere ale cordului stâng, defectul septal atrioventricular, sunt cauzate de includerea în lotul studiat atât a cazurilor cu anomalii genetice cât și structurale grave care au dus la moartea fetală intrauterină și în unele cazuri la întreruperea cursului sarcinii.

Procentul din totalul de anomalii diagnosticate în primul trimestru în funcție de tipul de anomalie este asemenător cu datele prenatale (pentru toată perioada sarcinii). Datele sunt diferite mai ales în ceea ce privește malformațiile foarte grave (precum hipoplazia de cord stâng), sau asociate frecvent cu anomalii genetice și hidrops (coarctăție de aortă), care în general duc la oprirea precoce a cursului sarcinii. Alte diferențe față de datele din literatură, acolo unde există, trebuie privite în contextul numărului mic de cazuri din cadrul acestui studiu.

Nu a existat o diferență statistică ($p=0,211$) între tipul de imagine anormală (doar imaginea de 4 camere, doar imaginea celor 3 vase sau amândouă) și numărul de cazuri diagnosticate. Testul z pentru compararea proporțiilor a arătat că a existat o diferență semnificativă statistic între proporția de feți diagnosticați cu anomalii ale cordului în primul trimestru și cei diagnosticați în trimestrul doilea de sarcină, pentru anomaliile de de creștere a cordului stâng, defectul septal atrioventricular și ventriculul stâng cu dublă cale de ejecție, demonstrând că în primul trimestru există suficiente semne ecografice pentru a putea diagnostica astfel de anomalii.

Rata de detecție antenatală a anomaliilor structurale cardiace fetale a fost de 95,12% în lotul nostru. În literatură, rata de detecție a anomaliilor structurale cardiace variază de la 26% [27] la 85% [20]. Studiile care au diferențe mari față de rata de detecție obținută în centrul nostru (95,12%) se explică prin faptul că aceste studii conțin populații mari, și sunt efectuate în o perioadă mai lungă de timp (incluzând și perioade mai timpurii, în care nu au beneficiat de dezvoltările tehnice și protocoale stabilite) din multiple centre (neomogene) de screening.

De asemenea, comparând rata de detecție a malformațiilor cardiace în primul trimestru de sarcină observăm ca datele prezentate în cadrul acestui studiu sunt concordante cu datele din literatura de specialitate, fiind apropiată de ratele de detecție obținute din studiile unicentrice de înaltă performanță. Tabelul 4 compară ratele de detecție în funcție de tipul de anomalie cardiacă în diverse studii cu datele obținute în acest studiu. Studiile 1-8 au fost incluse într-o metaanaliză

din anul 2013 (prezentată în a 3-a coloana). Alte studii mai recente, dar care nu detaliază în funcție de tipul de anomalie cardiacă diagnosticată în primul trimestru raportează rate de detecție în primul trimestru de până la 90,3% [28,29].

Tabelul 4. Ratele de detecție prezentate comparativ în funcție de tipul de anomalie cardiacă.

Anomalie cardiacă: nr/DR	Prezentul studiu	Meta-analiza [19] 2013	1 [30] (1997)	2 [31] (1998)	3 [33] (2001)	4 [34] (2001)	5 [32] (2004)	6 [36] 2011	7 [35] 2011	8 [37] 2012
TAC/tetralogia Fallot	7/10 (70%)	6/35		1/2	0/3	0/2	0/9	2/3	3/10	
CoA/hipoplazie de cord stâng	9/10 (81,8%)	27/78		1/3	3/7	1/5	1/6	2/3	9/25	10/10
Transpoziție de mari vase	0/1 (0%)	6/33 (18,2%)			0/3	0/1	0/2	2/2	2/5	2/8
Arc aortic drept	3/4 (75%)									
DSAV	5/5 (100%)	15/35 (42,9%)		0/3			0/7	8/9	3/9	4/5
DSV	1/4 (25%)	7/56 (12,5%)	1/2		0/1	0/2		5/8	0/16	
Ventricul drept cu cale dublă de ejecție	2/2 (100%)	4/9 (44,4%)							4/7	
Atrezie tricuspida cu DSV	1/1 (100%)	2/5 (40%)	0/1		0/2			1/1	1/1	
Izomerism atrial stâng	1/1 (100%)									
Cord tricameral	1/1 (100%)									
Anomalii neclasificate	1/1 (100%)	7/43		1/4	0/7		0/1	5/6	1/14	
Total	31/41 (75,6%)	74/296 (25,1%)	1/3	3/12	3/23	1/10	1/25	25/32	23/87	16/23

În ceea ce privește studiile din țara noastră, există un studiu din 2013 pe o perioadă de 2 ani efectuat pe 5472 de feți din 2 centre, unul din România și unul din Grecia, care raportează o rată de detecție de 90% a anomaliilor structurale cardiace fetale în primul trimestru (27/30), și un studiu al departamentului nostru din Spitalul Clinic Filantropia- din 2017 (ce include o parte din datele prezentate în această lucrare) care raportează o rată de detecție asemănătoare cu cea obținută în această lucrare [23,39]. Aceste date confirmă faptul că screening-ul pentru anomalii cardiace fetale în primul trimestru de sarcină poate duce la rate mari de detecție, însă screening-ul pe care se bazează aceste rezultate, ce sunt dependente de operator și de metoda de diagnosticare, este dificil de implementat la populații mari.

Toți feții cu malformație cardiacă semnificativă care au avut asociată translučența nucală crescută (peste 3 mm) au fost diagnosticați în primul trimestru de sarcină. Deși detecția prin măsurarea TN și a celorlalți markeri de anomalii cardiace în primul trimestru rezultă într-o rată de detecție de 38,7% (raportată în literatura)[11] sau 29,26% (calculată pe baza TN în lotul studiat; Sp-96,88%, VPP-4,52%, VPN- 99,33%) care este net inferioară valorii obținute prin evaluarea directă a cordului fetal (75,6%, sau excluzând DSV de 81,08%), consider că, se poate recomanda evaluarea directă a cordului fetal în toate centrele în care este posibil să se asigure expertiza (tehnică și umană) necesară acestor investigații.

Un număr de 14 din cei 31 de feți diagnosticați cu anomalii cardiace structurale în primul trimestru au avut sindroame genetice asociate, ceea ce a condus la întreruperea sarcinii după stabilirea diagnosticului genetic. Confirmarea diagnosticului malformației cardiace a fost făcut prin coroborarea datelor obținute la evaluare ecografică la începutul trimestrului al doilea și la evaluarea anatomo-patologică. Alte 3 sarcini au fost întrerupte după examinarea de primul trimestru din cauza asocierii cu alte anomalii structurale incompatibile cu supraviețuirea, precum

acrania. Confirmarea anatomo-patologică a fost grevată de limitările cauzate de vârsta mică de gestație. Un caz care a făcut parte dintr-o sarcină gemelară biamniotică-monocorială a necesitat la începutul trimestrului al doilea ocluzia LASER a cordonului ombilical fătului cu malformație cardiacă care avea semne de insuficiență cardiacă și oprirea iminentă din evoluție, riscând astfel supraviețuirea fătului structural normal. Alte 3 cazuri au fost pierdute din urmărire după confirmarea diagnosticului ecografic în al doilea trimestru de sarcină. Un caz de anomalie cardiacă severă (DSAV cu heterotaxie) și 3 cazuri cu anomalii care nu necesită tratament postnatal (2 cazuri cu arc aortic drept și 1 caz cu defect septal ventricular) sunt în viață, tratate sau stabile. În celelalte 6 cazuri rămase, confirmarea diagnosticului cardiac s-a făcut prin coroborarea datelor de la ecografiile din trimestrul al doilea cu datele de la examenele anatomo-patologice post-natale sau post-abortum. Un număr semnificativ mai mic ($p=0,000722$) de feți cu malformații cardiace diagnosticate în primul trimestru sunt în viață, stabili sau tratați, comparat cu cei diagnosticați după primul trimestru de sarcină.

Dacă comparăm grupul fetilor cu anomalii cardiace severe și izolate (am exclus cazurile asociate cu sindroame genetice sau alte anomalii, sarcină monocorială, anomaliile care nu au impact asupra nou-născutului, cazurile de arc aortic drept, DSV și cazurile pierdute din urmărire în ceea ce privește diagnosticul final), diagnosticate în primul față de al doilea trimestru de sarcină, observăm că în lotul diagnosticat în primul trimestru 1 caz din 7 (14,2%) este în viață, tratat sau stabil, în vreme ce în lotul fetilor diagnosticați în trimestrul al doilea, 4 cazuri din 5 (80%) sunt în viață, stabili sau tratați. Un număr semnificativ mai mic ($p=0,022822$) de feți cu malformații cardiace severe și izolate diagnosticate în primul trimestru sunt în viață, stabili sau tratați, comparat cu cei diagnosticați după primul trimestru. Aceste diferențe în supraviețuire se pot explica doar parțial prin faptul că acele cazuri care au putut fi diagnosticate în primul trimestru reprezintă forme

mai severe, și ridică o problemă etică, și anume, aceea că gravidele ar putea să opteze mai frecvent pentru întreruperea sarcinii atunci când primesc un diagnostic sau o suspiciune de diagnostic cardiac sever la începutul sarcinii decât mai târziu pe parcursul sarcinii. Această opțiune a femeilor însărcinate este influențată atât de factori psihologici, sociali și familiali, dar și de legislația din România care permite întreruperea voluntară a sarcinii în primul trimestru de sarcină și de accesul sub-optimal la îngrijire cardiacă pediatrică de înaltă performanță [38].

Am calculat rata de detecție excluzând defectul septal ventricular, și am obținut o rata de detecție a malformațiilor cardiace în primul trimestru de 81,08% (sensibilitate 81,08% VPN 99,91%) și o rată de detecție antenatală de 97,29% (sensibilitate 97,29%, VPN: 99,98 %).

Frecvența relativă a anomaliilor structurale cardiace congenitale în populația cu defecte genetice față de populația euploidă a fost de 82,21. Frecvența relativă a anomaliilor genetice în populația cu anomalii structurale cardiace a fost de 70,9. În majoritatea cazurilor, atât diagnosticul genetic cât și cel de anomalie structurală cardiacă s-a făcut în primul trimestru de sarcină. O parte din anomaliile genetice au fost diagnosticate ca urmare a stabilirii diagnosticului de anomalie structurală cardiacă care a condus la indicația de testare invazivă, iar un diagnostic genetic este o indicație importantă pentru examinarea în detaliu a cordului fetal. Prin urmare diagnosticul genetic și diagnosticul malformațiilor cardiace în primul trimestru se favorizează reciproc.

Rolul examinării cordului fetal în primul trimestru de sarcină, de asigurare și liniștire a gravidei, este subliniat și prin valoarea predictivă negativă pe care am calculat-o (99,87%).

Valoarea predictivă pozitivă pentru defectele diagnosticate în primul trimestru de sarcină a fost de 100% în acest studiu. Acest rezultat se bazează mai ales pe faptul că am luat în calcul un diagnostic numai atunci când suspiciunea de anomalie cardiacă a fost foarte fermă. În cazurile în care operatorii au avut o suspiciune mai puțin fermă de anomalie cardiacă sau nu s-au putut obține

imagini concludente (de normal sau anormal) au considerat că este preferabil să se reevalueze cordul fetal la începutul trimestrului al doilea. Cazurile respective nu au fost prezentate pacientelor ca suspiciune de malformație cardiacă, ci ca indicație de reevaluare.

În lotul studiat în cadrul acestei lucrări, în primul trimestru de sarcină, toate cazurile la care a existat o suspiciune fermă sau un diagnostic de anomalie cardiacă fetală, acestea au fost confirmate ulterior. În 99,99% din cazurile la care cordul a fost considerat normal în primul trimestru de sarcină nu au existat anomalii cardiace cu semne clinice sau care să necesite tratament medical sau chirurgical în primul an de viață. La un procent mic (0,61%) de gravide nu s-a putut formula un diagnostic de anomalie cardiacă sau normalitate a cordului fetal în primul trimestru de sarcină, acest grup fiind reevaluat la începutul trimestrului al doilea, când au fost detectate anomalii cardiace la 4,16% dintre acestea.

Toate datele sunt profund influențate de faptul că rata de întrerupere voluntară a sarcinii după confirmarea diagnosticului de anomalie cardiacă este mare, situație reflectată de diferența în rezultatele de supraviețuire (tratați sau stabili) între grupul de feți diagnosticați cu anomalii cardiace severe și izolate în primul trimestru față de trimestrul al doilea. Pe de o parte diagnosticul precoce al anomaliilor structurale cardiace fetale este asociat mai frecvent cu forme mai severe ale acestor anomalii, iar pe de alta parte este necesară îmbunătățirea conduitei și a consilierii gravidelor, care, în cazul diagnosticului precoce al unei anomalii cardiace fetale, vor opta mai frecvent pentru întreruperea sarcinii.

În timpul studiului am identificat dificultăți în elaborare studiului mai ales în ceea ce privește confirmarea diagnosticului și în conduita cazurilor diagnosticate în primul trimestru de sarcină. Există puțini cardiologi pediatri cu pregătire în evaluarea cordului fetal, și mai puțini care să facă această evaluare în primul trimestru. De asemenea examinarea anatomo-patologică a fost în multe cazuri dificilă sau nu întotdeauna disponibilă.

Concluzii și contribuții personale

Evaluarea structurală a cordului fetal în trimestrul întâi de sarcină este posibilă și crește semnificativ rata de detecție a anomaliilor structurale cardiace față de screening-ul malformațiilor cardiace bazat pe markeri precum TN.

Nu a existat o diferență statistică ($p=0,211$) între tipul de imagine anormală (doar imaginea de 4 camere, doar imaginea celor 3 vase sau amândouă) și numărul de cazuri diagnosticate.

Precizarea diagnosticului de malformație este de asemenea posibilă încă din primul trimestru de sarcină, permițând informarea gravidei. Un număr mare de gravide vor opta pentru întreruperea voluntară a sarcinii, motiv pentru care este necesară îmbunătățirea consilierii și conduitei în cazurile suspectate în primul trimestru de sarcină de anomalii cardiace.

Examinarea cordului fetal în primul trimestru de sarcină va genera un număr mic de gravide la care rezultatele nu vor fi concludente în primul trimestru. Ele pot beneficia de evaluare ecografică la 15-16 săptămâni de sarcină, care poate tranșa diagnosticul, fără să încarce prin numărul de ecografii suplimentare serviciul de ecografie respectiv. În acest grup vor exista cazuri de anomalii structurale fetale cu o frecvență semnificativ mai mare decât în populația generală.

Examinarea cordului în primul trimestru de sarcină poate avea rol de asigurare și liniștire a gravidei în ceea ce privește normalitatea cordului fetal atunci când este efectuată într-un centru performant. În cazul feților considerați cu cord normal în primul trimestru este puțin probabil ca examinările prenatale și postnatale să descopere anomalii severe cardiace care să necesite tratament medical sau chirurgical în primul an de viață, reflectat în valoarea predictivă negativă a

examinării ecografice a cordului fetal în primul trimestru. Valoarea predictivă pozitivă a examinării cordului fetal în primul trimestru a fost de 100%.

Toate datele sunt profund influențate de faptul că rata de întrerupere voluntară a sarcinii după confirmarea diagnosticului de anomalie cardiacă este mare. Această situație este reflectată de diferența în rezultatele de supraviețuire (tratați sau stabili) între grupul de feți diagnosticați cu anomalii cardiace severe și izolate în primul trimestru față de trimestrul al doilea ($p=0,023$).

Am identificat dificultăți în elaborarea acestui studiu mai ales în ceea ce privește confirmarea diagnosticului. Există puțini cardiologi pediatri cu pregătire în evaluarea cordului fetal, și mai puțini care să facă această evaluare în primul trimestru de sarcină. De asemenea examinarea anatomo-patologică a fost în multe cazuri dificilă sau nu întotdeauna disponibilă. Dificultățile descrise mai sus pot susține ideea dezvoltării curriculare și a subspecializărilor în aceste domenii.

Rezultatele obținute în această lucrare sunt comparabile cu datele obținute din alte centre de înaltă performanță. Detecția precoce a anomaliilor cardiace permite și detecția unor anomalii genetice suplimentare față de cele detectabile prin screening-ul clasic pentru aneuploidii, anomaliile structurale cardiace fiind frecvent asociate cu sindroame genetice. Diagnosticul genetic și diagnosticul malformațiilor cardiace în primul trimestru de sarcină favorizează reciproc.

În concluzie, examinarea cordului fetal în primul trimestru de sarcină poate fi integrată în protocolul de examinare a fătului la 11-14 săptămâni de gestație. Ar fi în beneficiul pacientelor ca această examinare să se aplice sistematic, în toate sarcinile. Având în vedere că rezultatele examinării sunt dependente de performanța operatorului și dotarea centrului respectiv, este utilă îmbunătățirea continuă a acestora.

Detecția prin măsurarea TN și a celorlalti markeri de anomalii cardiace în primul trimestru rezultă într-o rată de detecție de 38,7% (raportată în literatură)[11] sau 29,26% (calculată pe baza TN în lotul studiat; Sp-96,88%, VPP- 4,52%, VPN- 99,33%) care este net inferioară valorii obținute prin evaluarea directă a cordului fetal (75,6%, sau excluzând DSV de 81,08%). Consider că se poate recomanda evaluarea directă a cordului fetal în toate centrele în care este posibil să se asigure expertiza (tehnică și umană) necesară.

Bibliografie

1. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease . J Am Coll Cardiol.2002;39:1890-1900.
2. Alfred Abuhamad, Rabih Chaoui- A practical guide to fetal echocardiography- Normal and abnormal Hearts 3rd Edition
3. Benson DW. The genetics of congenital heart disease: a point in the revolution. Cardiol. Clin 2002;20:385-394,vi.
4. Hoffman JI, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up. Am J Cardiol. 1978;42:641-647.
5. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Carvalho JS, Allan LD et al. ISUOG practice guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;41:348-359.
6. Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH, Cardiac defects in 1-st trimester fetuses with trisomy 18. Fetal Diagn Ther 1995;10:381-6
7. Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. First trimester nuchal translucency and cardiac septal defects in fetuses with trisomy 21. Am J Obstet Gynecol 1995;172:1411-3
8. Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency in Trisomy 21 fetuses: Relation to narrowing of the aortic isthmus. Human Reprod 1995;10:3049-3051.
9. Hyett J, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in the first trimester chromosomally abnormal fetuses. Am J Med Genet 1997;69:207-16
10. Hyett J, Moscoso G, Papapanagiotou G, Perdu M, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11-13 weeks of gestation, Ultrasound Obstet Gynecol 1996;7:245-250.
11. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. BMJ 1999 Jan 9; 318 (7176): 81-85.
12. Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RSM, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. Ultrasound Obstet Gynecol 1997;10:242-6.

13. Perdu M, Hyett JA, Sharland G, Snijders RS, Nicolaides KH. Nuchal translucency as a marker of congenital heart disease. *Contracept Fertil Sex* 1999;27:I-V
14. Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:307-10.
15. Maiz N, Plasecia W, DagKlis T, Faros E, Nicolaides K. Ductus venosus Doppler in fetuses with cardiac defects and increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:256-60.
16. Cheleman T, Syngelaki A, Maiz N, Allan L, Nicolaides KL. Contribution of Ductus venosus Doppler in first-trimester Screening for major cardiac defects. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:127-34.
17. Pereira S, Ganapathy R, Syngelaki A, Maiz N, Nicolaides KH. Contribution of tehat tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects. *Obstet Gynecol* 2011;117:1384-91.
18. Pereira S, Ganapathy R, Syngelaki A et al. Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects. *Obste Gynecol.* 2011;117:1384-1391
19. Khalil A, Nicolaides KH. Fetal heart defects: potential and pitfalls of first trimester detection. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 18 (2013) 251-260
20. Yagel S, Weissman A, Rotstein Z, Manor M, Hegesh J, et al. (1997) Congenital heart defects: natural course and in utero developemnt. *Circulation* 96:550-555.
21. Gardiner HM. Advances in fetal echocardiography. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* Apr 2018, 28(2):112-118.
22. **Veduta A, Vayna AM, Duta S, Panaitescu A, Popescu F, Bari M, Peltecu G, Nedelea F. The first trimester combined test for aneuploidies – a single center experience, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2017, DOI:10.1080/14767058.2017.1336220**
23. **Vayna AM, Veduta A, Duta S, Panaitescu AM, Stoica S, Buinoiu N, Nedelea F, Peltecu G. (2018), Diagnosis of Fetal Structural Anomalies at 11 to 14 Weeks. J Ultrasound Med. Doi:10.1002/jum.14561**
24. Wiechec M, Nocun A, Stettner D (2015) Diagnostic Concept for Detecting Congenital Heart Defects in the First Trimester: Principles of Pattern Recognition. *OMICS J Radiol* 4:207. Doi:10.4172/2167-7964.1000207

25. Lee W, Allan L, Carvalho JS, et al. ISUOG consensus statement: what consist a fetal echocardiogram? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:239-242.
26. Peake LK, Draper ES, Budd JLS, Field D. Outcomes when congenital heart disease is diagnosed antenatally versus postnatally in th UK: a retrospective population-based study. *BMC Pediatrcs* (2015):15-58
27. Quartermain MD, Pasquali SK, Hill KD, Goldberg DJ, Huhta JC, Jacobs JF, Marshall LJ, Kim S, Ungerleider RM. Variation in Prenatal Diagnosis of Congenital Heart Disease in Infants. *Pediatrics* Aug 2015,136 (2) e378-e385; DOI:10.1542/peds.2014-3783
28. Eleftheriades M, Tsapakis E, Sotiriadis A, Manolakos E, Hassiakos D, Botsis D: Detection of congenital heart defects throughout pregnancy; impact of first trimester ultrasound screening for cardiac abnormalities. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:2546– 2550.
29. Volpe P, De Robertis V, Campobasso G, Tempesta A, Volpe G, Rembouskos G: Diagnosis of congenital heart disease by early and second-trimester fetal echocardiography. *J Ultrasound Med* 2012;31:563–568
30. Hernadi L, Torocsik M. Screening for fetal anomalies in the 12th week of pregnancy by transvaginal sonography in an unselected population. *Prenat Diagn.* 1997;17:753e9.
31. D'Ottavio G, Mandruzzato G, Meir YJ, Rustico MA, Fischer-Tamaro L, Conoscenti G. Comparison of the first trimester and second trimester screening for fetal anomalies. *Ann NY Acad Sci* 1998;847:200e9
32. Taipale P, Ammala M, Salonen R, Hilesmaa V. Two-stage ultrasonography in secreening for fetal anomalies at 13-14 and 18-22 weels of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:1141-6.
33. Mavrides E, Cobian-Sanchez F, Tekay A, et al. Limitations of using first trimester nuchal translucency measurement in routine screening for major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:106-10.
34. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Gyneco* 2001;17:102-5
35. Syngelaki A, Cheleman T, Dagklis T, Allan L, Nicolaidis KH. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31-90-102.
36. Volpe P, Ubaldo P, Volpe N, et al. Fetal cardiac evaluation at 11-14 weeks by experienced obststrician in low-risk population. *Prenat Diagn* 2011;31-1054-61.

37. Grande M, Arigita M, Borobio V, Jimenez JM, Fernandez S, Borrell A, First trimester detection of structural abnormalities and the role of aneuploidy markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:157-63.
38. Doboş C. Dificultăți de acces la serviciile publice de sănătate în România. *Calitatea Vieții*, XVII, 1-2, 2006;7-24.
39. Ilescu D, Tudoreche S, Comanescu A, Antsaklis P, Cotarcea S, Novac L, et al. Improved detection rate of structural abnormalities in the first trimester using an extended examination protocol. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(3):300-9.