

## SCREENINGUL PRENATAL ÎN PREDICȚIA ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII

SPRINCEAN MARIANA<sup>1,2</sup>, HADJIU SVETLANA<sup>1,2</sup>, FUIOR LILIANA<sup>1,2</sup>, LUPUȘOR NADEJDA<sup>1,2</sup>,  
CĂLCII CORNELIA<sup>1,2</sup>, NINEL REVENCO<sup>1,2</sup>, GROPPA STANISLAV<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu",

<sup>2</sup> Institutul Mamei și Copilului,

<sup>3</sup> Centrul Național de Epileptologie, Chișinău, Republica Moldova

### SUMMARY

#### THE PRENATAL SCREENING IN THE PREDICTION OF ISCHEMIC STROKE IN CHILDREN

**Keywords:** stroke, ischemic, genetic counseling, children

**Introduction.** Perinatal ischemic stroke (IS) includes three broad categories: fetal stroke, neonatal stroke, and presumed fetal or neonatal stroke, with the frequency of 1: 4000 live births. Prediction of perinatal IS represent a current topic.

**Aim of the study:** performing prenatal screening of pregnant women in the risk group, for early diagnosis and prevention of perinatal IS.

**Material and methods:** during the medical-genetic consultation were evaluated 153 pregnant women, with a term between 20 and 38 weeks amenorrhea, with suspicious ultrasound data (ultrasonographic examination was performed after 20 weeks of gestation, when fetal anatomical defects can be determined, but also some pathologies, including fetal IS).

**Results:** Indirect signs of fetal distress at risk of perinatal IS are: hyperechogenic areas in the parenchyma - 10 cases (6,5%, 95<sub>CI</sub> 4,5-8,5), cysts in the periventricular area - 11 (7,2%, 95<sub>CI</sub> 5,11-9,29), cysts in the choroidal plexus - 27 (17,6%, 95<sub>CI</sub> 14,52-20,68), bleeding-ischemic areas - 7 (4,6%, 95<sub>CI</sub> 2,91-6,29), oligoamnios - 7 (4,6%, 95<sub>CI</sub> 2,91-6,29), polyhydramnios - 15 (9,8%, 95<sub>CI</sub> 7,4-12,2), symmetrical type of fetal retardation - 5 (3,3%, 95<sub>CI</sub> 1,86-4,74), pelvic presentation - 18 (11,8%, 95<sub>CI</sub> 9,2-14,4), duplex - 13 (8,5%, 95<sub>CI</sub> 6,25-10,75), reduction of fetal motor activity - 27 (17,6%, 95<sub>CI</sub> 14,52-20,68), obvious reduction of placenta size - 13 cases (8,5%, 95<sub>CI</sub> 6,25-10,75).

**Conclusions:** Evaluation during the genetic counseling of the results of ultrasonographic examination of pregnant women represents a method of predicting of perinatal IS. Prenatal screening should be performed on all pregnant women from the IS risk group.

### РЕЗЮМЕ

#### ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ДЕТЕЙ

**Введение.** Перинатальный ишемический инсульт (ИИ) включает три широкие категории: инсульт плода, неонатальный инсульт и предполагаемый инсульт плода или новорожденного с частотой 1: 4000 живорождений. Прогнозирование перинатального ИИ является актуальной темой.

**Цель исследования:** проведение пренатального скрининга беременных из группы риска, для ранней диагностики и профилактики перинатального ИИ.

**Материал и методы:** путем медико-генетической консультации было обследовано 153 беременных, срок беременности составлял от 20 до 38 недель; УЗИ проводилось после 20 недель беременности, когда можно определить анатомические дефекты плода, а также такие патологии, как внутриутробный ИИ.

**Результаты:** Косвенными признаками патологии плода с риском перинатального ИИ являются: гиперэхогенные участки в паренхиме мозга – 10 случаев (6,5%, 95<sub>CI</sub> 4,5-8,5), кисты перивентрикулярной области – 11 (7,2%,

95<sub>ci</sub> 5,11-9,29), кисты хориоидального сплетения – 27 (17,6%, 95<sub>ci</sub> 14,52-20,68), кровоотчащие ишемические зоны – 7 (4,6%, 95<sub>ci</sub> 2,91-6,29), маловодие – 7 (4,6%, 95<sub>ci</sub> 2,91-6,29), многоводие – 15 (9,8%, 95<sub>ci</sub> 7,4-12,2), симметричный тип задержки внутриутробного развития плода – 5 (3,3%, 95<sub>ci</sub> 1,86-4,74), тазовое предлежание – 18 (11,8%, 95<sub>ci</sub> 9,2-14,4), двойня – 13 (8,5%, 95<sub>ci</sub> 6,25-10,75), снижение двигательной активности плода – 27 (17,6%, 95<sub>ci</sub> 14,52-20,68), явное уменьшение размера плаценты – 13 случаев (8,5%, 95<sub>ci</sub> 6,25-10, 75).

**Выводы.** Оценка результатов УЗИ беременных в медико-генетической консультации является методом прогнозирования перинатального инсульта. Пренатальный скрининг должен проводиться у всех беременных женщин в группе риска ИИ.

**Ключевые слова:** инсульт, ишемический, генетическое консультирование, дети.

**Introducere.** Accidentul vascular cerebral ischemic (AVCI) perinatal include trei mari categorii: AVCI fetal, AVCI neonatal și AVCI fetal sau neonatal presupus, având frecvența de 1:4000 de nou-născuți vii [1]. Predicția AVCI perinatal reprezintă un subiect actual. Focarele ischemice cerebrale detectate în timpul sarcinii, înainte de debutul travaliului sau în perioada neonatală timpurie (în prima săptămână după naștere), cu semne clare de pierdere de țesut, poartă denumirea de AVCI fetal [2]. AVC-ul neonatal se împarte în două grupuri, în funcție de perioada de debut a simptomelor. Astfel că un atac neonatal timpuriu poate fi simptomatic în primele trei zile de la naștere și este de obicei asociat cu procesul de naștere, incluzând embolie placentară, infecție timpurie și encefalopatie hipoxică/ischemică difuză. AVCI tardiv apare în perioada 4-28 de zile de viață și este de obicei asociat cu tulburări care apar în perioada neonatală târzie, cum ar fi boli de inimă, tromboză venoasă și embolie, infecție postnatală [3]. Potrivit autorilor G. Jeong, B.C. Lim, J.H. Chae, AVCI la copii este definit ca un infarct focal brusc al țesutului cerebral, care este diagnosticat prin investigații neuroimagistice sau la autopsie și poate conduce la AVC ischemic arterial sau infarct venos. Un AVCI apare atunci când există o ocluzie bruscă a uneia sau a mai multor artere cerebrale. La copii, AVCI arterial este cel mai frecvent subtip, reprezentând puțin peste jumătate din toate accidentele vasculare cerebrale [1].

Nelson K.B. definește AVC-ul drept un eveniment vascular cerebral care apare în timpul vieții fetale sau neonatală timp de 28 de zile după naștere și are dovezi patologice sau radiologice de infarct arterial focal al creierului [4]. Potrivit autorului, AVCI este de 17 ori mai frecvent în perioada perinatală decât mai târziu, în copilărie. Într-un studiu semnat de Poisson S.N. et al. a fost stabilit că AVCI la copii este de obicei împărțit în două grupe principale: AVCI perinatal (care apare înainte de vârsta de 28 de zile) și AVCI pediatric (de la 28 de zile la 18 ani) [5]. În clasificarea australiană a bolilor, definiția perioadei perinatale este începând de la 20 de săptămâni complete (140 de zile) de gestație și sfârșind la 28 de zile complete după naștere. Perioada neonatală este definită ca 28 de zile complete după naștere (ziua 0, sfârșind exact cu a 27-a zi completă) [6].

În opinia unor cercetători (A. Kirton, G. deVeber), AVCI perinatal reprezintă un grup de afecțiuni eterogene, caracterizate prin tulburarea focală a fluxului sanguin cerebral datorat trombozei arteriale sau venoase sau embolizării vaselor cerebrale din săptămâna a 20-a de gestație până la a 28-a zi de la naștere, confirmate prin rezultatele studiilor de neuroimagică sau neuropatologie [7].

Mult timp, AVCI perinatal a fost considerat o boală rară. În lucrările sale, scrise cu mai bine de 100 de ani în urmă, Sigmund Freud a vorbit despre importanța AVCI perinatal în geneza PC, care în majoritatea cazurilor bolii sunt asociate cu „ruptura, embolia și tromboza vaselor cerebrale” [8].

Profilaxia AVCI la copii, în cadrul consultului medico-genetic prin calcularea riscului și elaborarea algoritmilor de conduită pentru familiile cu risc de naștere a unui copil cu AVCI, reprezintă un subiect extrem de complex și actual al științei medicale și neurologiei. Profilaxia patologiilor fetale în timpul sarcinii se realizează la nivel populațional prin intermediul tehnologiilor de diagnostic prenatal (DP) neinvaziv și invaziv [9]. DP vine să soluționeze un volum impunător de probleme stringente și aspecte critice, care țin de profilaxia patologiilor fetale și preîntâmpinarea nașterii copiilor cu diferite suferințe și stări patologice, inclusiv AVCI perinatal [10]. Dintre metodele de DP invaziv cel mai frecvent este indicată amniocenteza, cu studiul cariotipului fetal la a 16-a – a 18-a săptămână antenatal (s.a.) Ultrasonografia fetală și screeningul biochimic: dublul și triplul test reprezintă unele dintre cele mai utilizate și informative metode de DP neinvaziv în vederea diagnosticării markerilor ultrasonografici ai unui AVCI fetal. Metodele de DP sunt considerate a fi niște teste sigure, aplicate pe scară largă, iar specialistul – medicul neurogenetician în cadrul consilierii medico-genetice informează corect și complet, pe înțelesul probandului, rolul, avantajele, gradul de risc, indicațiile și contraindicațiile acestor investigații [11].

Actualmente în Republica Moldova există un număr mare de copii cu sechele după un AVCI perinatal și pediatric, iar incidența acestora rămâne a fi constantă pe parcursul ultimelor decenii [12]. Ridicarea nivelului de

cultură medicală generală a populației și a cunoștințelor privitor la existența AVCI, care poate fi însoțit de deficiențe în dezvoltarea copilului, deficiențe motorii, mentale, fizice și sociale, este un lucru important. Consecințele dramatice ale acestei afecțiuni atât asupra copiilor, familiilor acestor copii, cât și asupra întregii societăți contemporane impun anumite cerințe și responsabilități în fața specialiștilor din domeniile medicale, în special, cel neurologic, cu privire la informarea societății despre pericolul major al acestei maladii severe [13]. Un rol important în acest proces de informare, de popularizare a metodelor eficiente de ameliorare, de profilaxie și de lucru cu populația îi revine medicului neurogenetician, în cadrul consultului genetic.

**Scopul studiului:** efectuarea screeningului prenatal al gravidelor din grupul de risc, pentru diagnosticarea precoce și prevenirea AVCI perinatal.

**Material și metode:** în cadrul consultului medico-genetic au fost evaluate 153 de femei însărcinate, cu termenul între 20 și 38 de săptămâni amenoree, cu date ecografice suspecte (examenul ultrasonografic a fost efectuat după 20 săptămâni de gestație, când pot fi determinate defectele anatomice fetale, dar și unele patologii, inclusiv AVCI fetal).

[9]. Oricine poate accidental intra în categoria de risc genetic sporit sau de naștere a unor copii cu AVCI, iar implicarea unui specialist și respectarea indicațiilor acestuia de către femeia însărcinată justifică necesitatea efectuării investigațiilor prenatale.

În cadrul consultului medico-genetic au fost evaluate datele ecografice ale gravidelor, dar și alte investigații, inclusiv teste genetice. Printre semnele indirecte ale suferinței fetale cu risc de AVCI perinatal, la gravidele examinate s-au constatat: zone hiperecogene în parenchimul cerebral – 10 cazuri (6,5%,  $95_{CI}$  4,5-8,5), formațiuni chistice în zona periventriculară – 11 cazuri (7,2%,  $95_{CI}$  5,11-9,29), formațiuni chistice în plexul coroidal – 27 cazuri (17,6%,  $95_{CI}$  14,52-20,68), focare de hemoragie-ischemie – 7 cazuri (4,6%,  $95_{CI}$  2,91-6,29), oligoamnios – 7 cazuri (4,6%,  $95_{CI}$  2,91-6,29), polihidramnios – 15 cazuri (9,8%,  $95_{CI}$  7,4-12,2), retard fetal – 5 cazuri (3,3%,  $95_{CI}$  1,86-4,74), prezentație pelvină – 18 cazuri (11,8%,  $95_{CI}$  9,2-14,4), duplex – 13 cazuri (8,5%,  $95_{CI}$  6,25-10,75), reducerea activității motorii a fătului – 27 de cazuri (17,6%,  $95_{CI}$  14,52-20,68), micșorarea dimensiunii placentei – 13 cazuri (8,5%,  $95_{CI}$  6,25-10,75), (fig. 1).

Diagnosticarea semnelor indirecte ale suferinței fetale cu risc de AVCI perinatal au fost indicații directe pentru aplicarea metodelor de profilaxie secundară în

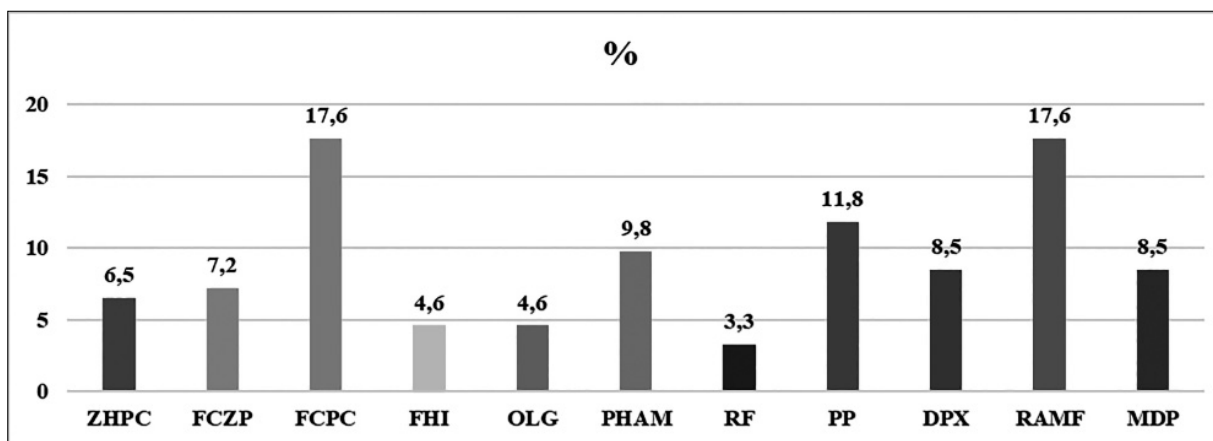


Figura 1. Semnele indirecte ale suferinței fetale cu risc de AVCI perinatal

*Notă:* ZHPC – zone hiperecogene în parenchimul cerebral, FCZP – formațiuni chistice în zona periventriculară, FCPC – formațiuni chistice în plexul coroidal, FHI – focare de hemoragie-ischemie, OLG – oligoamnios, PHAM – polihidramnios, RF – retard fetal, PP – prezentație pelvină, DPX – duplex, RAMF – reducerea activității motorii a fătului, MDP – micșorarea dimensiunii placentei.

**Rezultate:** 153 de gravide cu date ecografice suspecte s-au adresat pentru consult medico-genetic la indicațiile medicilor obstetricieni-ginecologi și de familie, conform programului UNIC al asigurării obligatorii de asistență medicală. Vârsta femeilor din grupul de risc inclus în studiu a fost de la 17 ani până la 44 ani (media  $27 \pm 4,31$  ani). Termenul sarcinii la momentul adresării la specialistul genetician a fost între 20 și 38 de săptămâni amenoree (media  $34 \pm 4,32$  s.a.).

Atragem atenția asupra faptului că, în familiile și cuplurile practic sănătoase, gradul de risc genetic este de 3-5%

sarcinile cu risc sporit. Aceste măsuri profilactice au inclus aprecierea nivelului biochimic al alfa-fetoproteinei serice în sarcină la gravidele cu termenul ce nu depășea 20-21 s.a.

La unii feteși au fost diagnosticate prin examinările prenatale patologii malformative printre care: anomaliile de dezvoltare din partea sistemului cardio-vascular (2,8%) și anomaliile de dezvoltare a sistemului nervos central (1,2%), urmate de anomaliile de dezvoltare din partea sistemului renal (1,7%), anomaliile sistemului osteomuscular (1,13%), anomaliile ale sistemului digestiv

(1,06%), markerii ecografici pentru patologii cromozomiale au fost diagnosticați în 2,4% cazuri, (fig. 2).

ragie-ischemie, oligoamnios, polihidramnios, retard fetal de tip simetric, prezența pelvină, duplex, triplex, redu-

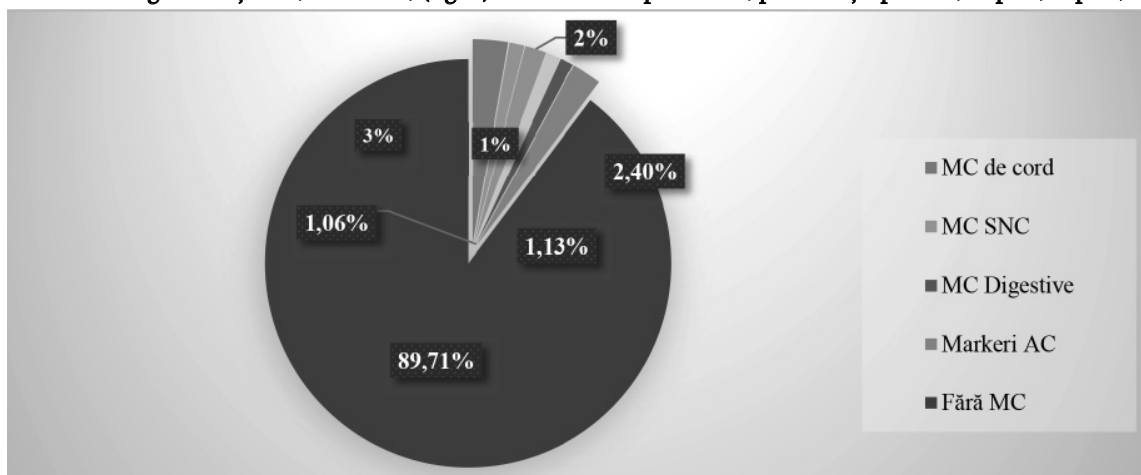


Figura 2. Patologiile malformative la feteții cu risc de AVCI

Notă: MC de cord – malformații congenitale de cord, MC SNC – malformații congenitale ale sistemului digestiv, Markerii AC – markerii ai anomaliilor cromozomiale, fără MC – fără malformații congenitale.

Amniocenteza efectuată la termenul de 16-18 s.a. a fost indicată gravidelor din grupul de risc genetic sporit pentru anomalii cromozomiale și a fost efectuată la 38 de gravide. Anomalii cromozomiale în acest grup de pacienți au fost depistate în 4 cazuri.

Ultrafonografia (USG) fetală se folosește pe larg până la 22 s.a. și după 30 de săptămâni de sarcină pentru diagnosticarea semnelor ecografice care pot suscita o suferință fetală. După 22 s.a. nu este posibilă întreruperea sarcinii în caz de depistare a malformațiilor de dezvoltare, însă cunoașterea patologiilor fetale corijabile permite acordarea la timp a ajutorului medical.

În imaginea de mai jos sunt prezente unele modificări ce pot suscita un AVCI fetal: posterior de corpul calos pe stânga, median de coarnele laterale posterioare pe stânga se vizualizează o formațiune chistică bine delimitată nevascularizată 17×11 mm, sugestivă pentru chist al cavum velum interpositum. Vârsta gestațională – 31 s.a. (fig. 3). Semnele indirecte ale suferinței fetale cu risc de AVCI fetal sunt: formațiuni chistice în zona periventriculară, formațiuni chistice în plexul coroidal, focare de hemo-



Figura 3. Chist al cavum velum interpositum

cerea activității motorii a fătului, micșorarea evidentă a dimensiunilor placentei [14].

În funcție de diagnosticarea patologiilor fetale, metoda ecografică s-a dovedit a fi una dintre cele mai eficiente metode de diagnostic prenatal neinvaziv. Un rol important al examenului ecografic este vizualizarea unor aspecte ce pot sugera patologii fetale, inclusiv AVCI fetal. Printre acestea putem menționa chisturile bilaterale în plexurile coroidale cu zone de hemoragie internă și chistul porencefalic primar localizat în plexul coroidal cu ierupere în zona periventriculară, prezența heterotopiei periventriculare prezentate în figurile 4 și 5.



Figura 4. Chisturi bilaterale în plexurile coroidale

Efectuarea examenului USG după 18 săptămâni, când deja sunt formate majoritatea sistemelor de organe, crește gradul de informativitate a acestui examen și pot fi determinate defectele anatomice fetale, dar și unele patologii fetale, inclusiv AVCI la făt. Aceasta se realizează ideal în săptămânile 20-21, cu limite între 20 și 24 de săptămâni.



Figura 5. Chist porencefalic

La acest moment, fătul este complet dezvoltat și este posibilă evaluarea sa în totalitate. Perioada în care se realizează ecografia de trimestrul al doilea este optimă pentru analiza morfologică a organelor fetale [15]. Estimarea

de centre de diagnostic prenatal, anomaliile cardiace minore sunt diagnosticate în proporție de 20,8%, cele majore în proporție de 38,8%, anomaliile urinare în proporție de 88,5%, cele ale sistemului nervos central în proporție de 88,3% [15]. În general, rata de detecție a anomaliilor fetale majore nu depășește 75%, iar a celor minore 45%. Nu este exclusă apariția altor anomalii, evidențiate după vârsta gestațională la care s-a realizat ecografia.

Depistarea anomaliilor incompatibile cu o viață normală a copilului permite întreruperea terapeutică a sarcinii (până în săptămâna a 21-a și 6 zile). Studiile efectuate de E. Timor și L. Platt arată că diagnosticul prenatal a redus cu până la 35% numărul de copii care se nasc cu handicapuri majore, dar nu a ameliorat deloc mortalitatea și morbiditatea perinatală [16].

Sinteza datelor obținute în cercetare ne-a permis să utilizăm și să adaptăm, la condițiile noastre de activitate, algoritmul de profilaxie și de diagnostic genetic al femeilor însărcinate din grupul de risc pentru AVC perinatal.

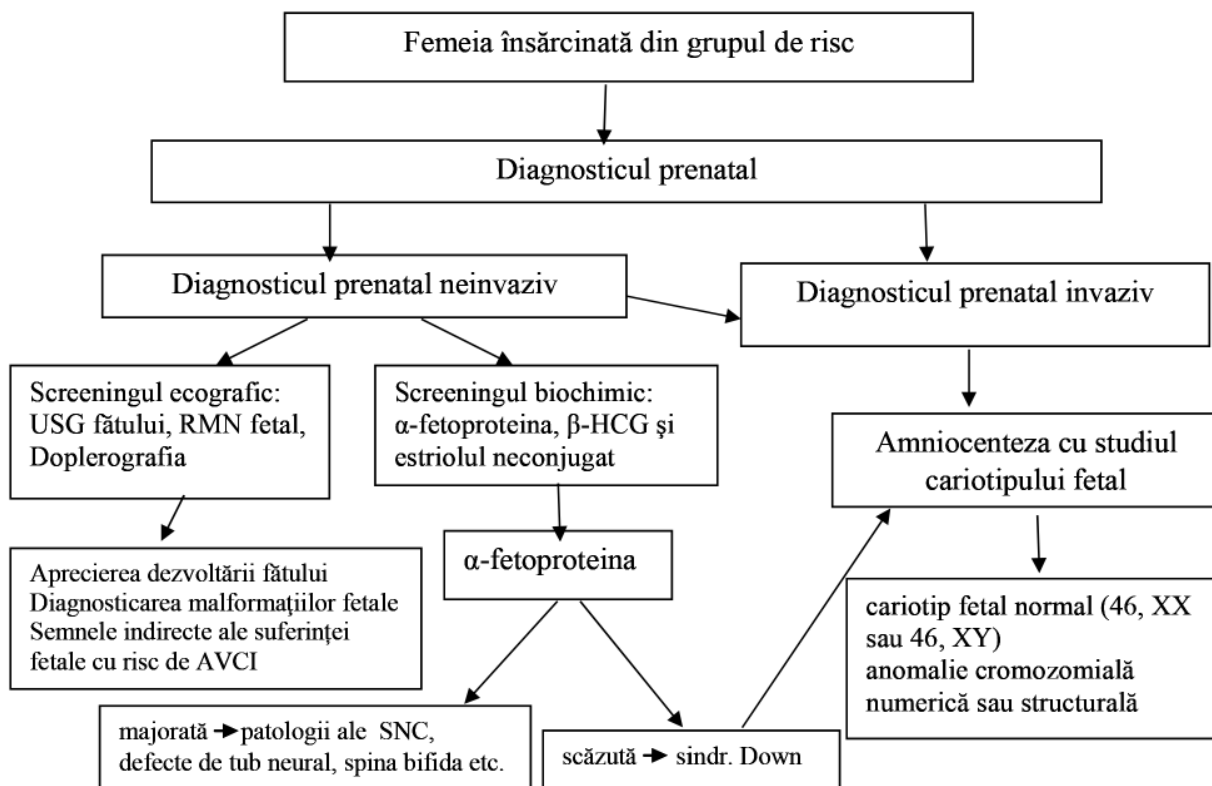


Figura 6. Algoritmul de diagnostic prenatal pentru patologii fetale (adaptare după V. Baranov, E. Ailamazean)

ecografică a vârstei gestaționale în trimestrul al doilea de sarcină comportă o eroare între 7 și 14 zile, în funcție de parametrii utilizați. Estimarea greutateii fetale se face cu o eroare de +/-10% datorită condițiilor de măsurare și datorită prelucrării informațiilor de către programul ecografului. Sexul copilului este depistat cu precizie cu ocazia ecografiei de trimestrul II. Ecografia de trimestrul II poate depista o serie de malformații fetale care pot crește riscul de a avea un făt cu o afecțiune genetică. Conform celui mai mare studiu european, Eurofetus, realizat în 61

Etapele algoritmului prezentat au facilitat conduita gravidelor din grupul de risc, care s-au adresat pentru consultul medico-genetic [9]. Femeile însărcinate au fost informate, consiliate și investigate în scopul diagnosticării patologiilor fetale grave, începând cu cele mai timpurii perioade de dezvoltare ontogenetică. În cadrul consilierii medico-genetice s-a atras atenția asupra măsurilor de profilaxie întreprinse înainte de concepere și în primul trimestru de sarcină, care sunt necesare pentru prevenirea apariției patologiilor cu afectarea SNC.

Importanța consilierii familiilor cu risc de AVCI reiese, în primul rând, dintr-o necesitate practică. Marea majoritate a membrilor familiei (îndeosebi mamele) cu copii care au suportat AVCI doresc să știe dacă la copiii lor AVCI se va repeta sau dacă AVCI poate să apară la alți copii și membri ai familiei. Există anumiți factori genetici care pot fi responsabili de repetarea AVCI la copii și de apariția acestuia la alți membri ai familiei, după cum arată cercetările din domeniu [17]. În acest sens, este important de relevat, ca măsură de ameliorare prin profilaxie, necesitatea examinărilor clinico-genetice și de laborator, imunologice ale membrilor familiei cu copii cu AVCI, pentru a determina riscul acestora în familie. Aceste măsuri de prevenire pot fi eficiente doar în cadrul parteneriatului dintre medici, psihologi și pedagogi. Una din măsurile de ameliorare este preîntâmpinarea anticipată a nașterii copiilor cu AVCI perinatal din grupul persoanelor cu risc înalt sau din grupul persoanelor cu risc stabilit. În grupul cu risc înalt intră femeile însărcinate cu tulburări de coagulare, cu unele boli genetice, femei ce au vârsta de peste 35 de ani, membrii familiilor cu căsătorii consangvine sau în care s-au născut copii cu AVCI etc. Toate aceste resurse de prevenire primară au menirea de a reduce incidența nașterii copiilor cu AVCI.

**Discuții:** AVCI perinatal este cea mai frecventă formă de infarct cerebral la copii, având o incidență de la 1/2800 până la 1/5000 nașteri vii. Una din principalele cauze ale AVCI perinatal este embolul cerebral, care provine de la placentă prin foramen ovale. Majoritatea factorilor de risc la nou-născut sunt legați de patologia vasculo-placentară și cea traumatică (leziuni la arterele cervico-cerebrale, care duc la tromb / embolus în timpul procesului de naștere) [18]. Autorii unui studiu presupun că inflamația materno-fetală conduce la o vasculită care afectează selectiv arborele carotidian și promovează o tromboză focală și un AVC ulterior. Conform rezultatelor preclinice obținute, combinația dintre stresul pro-trombotic și arterita intra-craniană selectivă care rezultă din activarea imună a mamelor gestante la sfârșit pare să joace un rol în patofiziologia AVCI uman [19].

Diagnosticul AVCI prenatal este dificil, însă se poate confirma cu ușurință prin examenul ecoencefalografic cranian și IRM cerebrală efectuate timpuriu. IRM are un rol cheie în diagnosticarea AVCI, dar și o valoare importantă de prognostic pentru a prezice rezultatul neurodezvoltării copilului. Majoritatea copiilor care au suportat AVCI prezintă în continuare sechele neurologice: paralizie cerebrală, epilepsie, probleme cognitive sau comportamentale [18]. În opinia cercetătorilor A. Kirton și G. deVeber, apariția AVCI perinatal este caracterizată de influența diferitor factori endo- și exogeni, iar perioada intrauterină corespunde perioadelor critice ale organogenezei [20]. Dezvoltarea ischemiei cerebrale la fetoși este influențată direct de anumiți factori teratogeni pe parcursul perioadelor precoce ale ontogenezei, generând apariția modificărilor fatale ale SNC la făt. Este cunoscut faptul că

dezvoltarea intrauterină la făt parcurge mai multe etape, iar apariția schimbărilor la nivel de SNC la făt include nu doar perioadele critice ale organogenezei, ci și morfogeneza propriu-zisă. Prin termenul de *morfogeneza* subînțelegem realizarea programului genetic în plan tridimensional și în timp, influențată de diverși factori interni și de mediu [9]. Realizarea programului morfogenetic se efectuează pe parcursul diferitor perioade ontogenetice și include toate etapele caracteristice de la concepere până la moarte.

Ajutorul și asistența medico-genetică acordate cât mai precoce, în special diagnosticul prenatal, este necesar să devină prioritară în multitudinea de resurse de profilaxie a maladiilor genetice. Diagnosticul prenatal pentru patologii fetale se realizează la nivel populațional prin intermediul testelor de screening biochimic și ecografic, precum și al tehnologiilor de diagnostic citogenetic prenatal [21]. Dintre aceste metode de diagnostic prenatal cea mai informativă în vederea diagnosticării AVCIP este ultrasonografia fetală. Screeningul prenatal neinvaziv prin examenul ecografic determină exact termenul sarcinii, apreciază dezvoltarea fetală, corelând datele acestuia în mai multe etape de examinare. În situațiile când diagnosticăm la făt chisturi în plexul coroid, ventriculomegalie, focare ischemice intracerebrale, trebuie să presupunem un AVCI fetal. Perioada informativă de vizualizare a acestor modificări ultrasonografice este 20-21 de săptămâni de gestație și după 30-32 de săptămâni de gestație. În calitate de metode neinvazive de profilaxie a afecțiunilor neurologice, menționăm și screeningul biochimic (triplu test), care presupune examinarea nivelului alfa-fetoproteinei, gonadotropinei corionice și estriolului neconjugat, cel mai frecvent, în săptămânile a 15-a – a 17-a de sarcină. Screeningul prenatal biochimic are, însă, anumite limitări și un specific de utilizare: a) nu poate stabili un diagnostic cert; b) nu poate determina toate cazurile de AVCIP; c) evidențiază un grup de gravide, la care riscul de dezvoltare a patologiilor fetale este mai mare. Pentru diagnosticarea AVCI fetal, screeningul biochimic este mai puțin utilizat în comparație cu indicarea acestuia pentru diagnosticarea patologiilor malformative fetale. Dintre metodele invazive de diagnostic prenatal poate fi indicată amniocenteza cu studiul cariotipului fetal în săptămânile a 16-a – a 19-a de sarcină. Cunoașterea și efectuarea testărilor prenatale în trimestrul I și II de sarcină trebuie să devină prioritară [22]. Aceasta se explică prin faptul că, în orice familie și cuplu sănătos, gradul de risc este de 3-5%. Oricine poate accidental intra în categoria de risc sporit, iar implicarea unui specialist și respectarea indicațiilor acestuia de către femeia însărcinată justifică necesitatea efectuării testelor prenatale [23].

Evident că din totalitatea măsurilor de profilaxie a AVCI fetal merită a fi evidențiată în mod deosebit ultrasonografia fetală. Deși AVCI este o afecțiune bine cunoscută și pe larg studiată, inclusiv în țara noastră, posibilitățile de diagnostic prenatal neinvaziv, în anumite situații, sunt limitate. Aceasta este într-o corelare directă cu gradul de informare

a familiei cu privire la existența AVCIP, perioada de efectuare a testelor screening și evaluarea corectă a rezultatelor examinărilor. S-a demonstrat că ecografia fătului efectuată la termenul de 11-13 s.a. este informativă și în diagnosticarea unor markeri ecografici specifici pentru patologia malformativă fetală. Îngroșarea pliului nucal, depistarea defectelor de tub neural, spina bifida sunt doar unele semne ecografice care pot suspecta patologii fetale grave.

Esența și valoarea diagnosticului prenatal sunt determinate în special de informația cu privire la manifestările fenotipice la fetuși și evitarea nașterii copiilor cu patologii fetale. Diagnosticul prenatal, în ansamblul său, include teste de screening neinvaziv, precum triplu test și ecografia fetală, și metode de diagnostic invaziv ca amniocenteza și biopsia vilozităților coriale. Diagnosticul patologiilor fetale trebuie efectuat în perioada prenatală. În situațiile când este diagnosticată o malformație fetală gravă, incompatibilă cu viața, avortul terapeutic poate fi o opțiune, îndreptățită juridic, dar controversată din punct de vedere etico-moral [23]. Aceste aspecte sunt analizate din toate punctele de vedere, luându-se în considerare prognosticul vital, calitatea vieții. În unele situații și cazuri când sunt diagnosticate patologii grave la făt, incompatibile cu viața, avortul terapeutic poate și trebuie să devină o soluție salvatoare, deoarece mai important este să trăiești, dar să trăiești sănătos. Decizia de a păstra sau de a nu păstra sarcina revine cuplului, părinților și/sau viitoarei mame. Metodele de diagnostic prenatal sunt considerate niște teste sigure aplicate pe scară largă, iar specialistul, medicul neurogenetician în cadrul consilierii medico-genetice informează corect și complet, pe înțelesul probandului, rolul, avantajele, gradul de risc, indicațiile și contraindicațiile acestor investigații. Autorii X. Zhong, S. Hahn menționează în lucrarea lor că screeningul prenatal oferă posibilitatea diagnosticării timpurii a afecțiunilor fetale grave la termene precoce de sarcină [24].

Astfel, metodele utilizate în diagnosticul prenatal al AVCI fetal sunt divizate în indirecte, când obiectul de studiu este gravida, și directe, când obiectul de studiu este nemijlocit produsul de concepție. Aceste din urmă metode se împart, la rândul lor, în neinvazive și invazive. Metodele indirecte cuprind investigațiile gravidei: bacteriologice, imunologice, biochimice (markerii serici). La metodele directe se atribuie USG fătului, cu detectarea markerilor ecografici, care permite diagnosticarea a 80-98% din defectele anatomice fetale.

Ecografia fetală se efectuează în centrele perinatologice de nivelul II și III. Acest examen apreciază dimensiunile și morfologia fătului, aspectul placentei și al cordonului ombilical, cantitatea de lichid amniotic. Conform autorilor C.F. Boukydis și M.C. Treadwell, efectuarea USG la termen mic de sarcină are o utilitate redusă în depistarea anomaliilor congenitale din cauza dezvoltării mai târzii a unor sisteme de organe, astfel o serie de malformații rămân nedetectate [25].

Examenul ecografic se efectuează în toate cele trei trimestre de sarcină cu următoarele scopuri:

Diagnosticul ecografic se efectuează în trei etape, în corespundere cu perioadele vulnerabile în dezvoltarea antenatală a fătului.

Etapa I presupune examenul ecografic în primul trimestru de sarcină, deoarece 80% din avorturile spontane pot fi prevenite, iar, determinându-se viabilitatea embrionului, întreruperea oportună a sarcinii poate evita hemoragiile și alte complicații. Examenul USG în trimestrul I de sarcină nu poate fi o metodă de depistare a AVCI, fiind folosit pentru profilaxia complicațiilor legate de oprirea în evoluție a embrionului și pentru determinarea vârstei sarcinii cu scopul depistării dereglărilor de dezvoltare și organizare a screeningului factorilor sangvini materni.

Până la 12 săptămâni se poate depista o anomalie severă – anencefalia.

În trimestrul I (11-13<sup>+6</sup> SA), examenul ecografic stabilește vârsta sarcinii și determină viabilitatea embrionului, pune în evidență markerii ecografici caracteristici pentru malformații congenitale, examinând în mod obligator translučența nucală, oasele nazale și ductul venos.

Ductul venos este un vas de sânge care funcționează numai în viața intrauterină, în interiorul ficatului, permițând trecerea sângelui oxigenat care vine de la placenta direct către inimă și, de aici, către creierul fătului. Peretele acestui vas este extrem de reactiv la diferiți stimuli, îngustând sau lărgind dimensiunile vasului și reglând cantitatea de sânge ce îl traversează, în funcție de necesitățile organismului fetal. Acest flux de sânge depinde de hemodinamica sângelui în ficat. Ductul venos se identifică prin Doppler color, la nivelul originii sale din vena ombilicală, unghiul de înclinare fiind 30°. Inversiunea fluxului prin acest vas în timpul contracției atriale sau unda "α" patologică se definește ca duct venos patologic.

Conform recomandărilor Asociației Mondiale de Medicină Perinatală, translučența nucală (grosimea maximă a translučenței subcutanate dintre piele și țesutul moale al coloanei cervicale) apare ca un edem al pielii, nu trebuie să depășească 2,6 mm la 11-14 săptămâni de sarcină și trebuie măsurată de cel puțin 3 ori [Timor E., Platt L. Three-dimensional ultrasound experience in obstetrics. Curr Opin Obstet Gynecol 2002;14:569-75]. Aceasta poate fi determinată atât transvaginal, cât și abdominal. Acest marker semnalizează anomalii cromozomiale diverse, trisomii sau anomalii ale cromozomilor sexuali, alte patologii fetale diverse, în special cardiace, dar și riscul pentru AVCIP. Translučența nucală combinată cu markerii serici materni este un instrument de screening excelent pentru detectarea patologiilor fetale cu rata de detecție de 87%, rezultatele fals-pozitive fiind de 5%. Markerii ecografici pentru patologia malformativă fetală sunt: mărirea translučenței nucleare > 2,6 mm; lipsa sau hipoplazia oaselor nazale; patologia ductului venos.

Studiile europene au demonstrat că translučența nucală poate fi un bun test de screening pentru malformațiile cardiace majore fetale, cu o sensibilitate de peste 50% [16]. Astfel, translučența nucală ≥ 2,6 mm poate fi considerată o indicație pentru ecocardiografia fetală.



Etapa II (18-21 de săptămâni) – la această etapă se efectuează screeningul ecografic primar al malformațiilor congenitale. Deocamdată, de acest examen beneficiază gravidele din grupul de risc, însă anomalii congenitale pot exista și la gravidele care nu fac parte din grupul de risc. Ar fi necesar de efectuat acest examen tuturor gravidelor [25].

Etapa III se efectuează în centrele specializate. Se examinează gravidele din grupul de risc depistate la etapa a II-a. La această etapă se efectuează proceduri invazive.

Pentru realizarea unui diagnostic corect de AVCI fetal trebuie culese următoarele date anamnestice referitoare la naștere: vârsta gestațională – importantă pentru aprecierea corectă a dezvoltării antropometrice a fătului; durata travaliului – travaliul prelungit poate provoca suferință fetală, cu apariția ulterioară de fenomene neurologice; prezentația – prezentațiile distocice (pelvină, transversală) pot produce suferință fetală când nașterea este naturală; anomaliile cordonului ombilical sau ale placentei pot fi asociate cu un retard de creștere intrauterină printr-o suferință fetală cronică; datele morfometrice (tală, greutatea, perimetrul cranian, perimetrul toracic) sunt esențiale pentru urmărirea în dinamică a dezvoltării [25].

Potrivit unor autori, testarea Doppler este o altă metodă de evaluare a stării de sănătate a fătului care poate suspecta riscul pentru AVCIP. Se efectuează examenul Doppler al arterei uterine și al arterei ombilicale, unde ca indice ne servește indexul de rezistență, indexul pulsativ și indexul sistolo-diastolic. Suferința fetală se apreciază după stadiu, și anume: stadiul IA, IB, stadiul II și stadiul III. Testarea Doppler se realizează în continuarea ecografiei standard – la oricare din cele trei examinări ecografice din timpul sarcinii (trimestrul I, II și III) – și are rolul de a măsura fluxul sangvin în anumite organe ale fătului (creier, ficat, cord, cordonul ombilical). În același timp, pe lângă evaluarea funcțională fetală prin examinările Doppler ale fluxurilor sangvine fetale, procedura permite și un screening al tulburărilor hipertensive materne din ultimul trimestru prin analizarea fluxurilor arterelor uterine, permițând astfel selectarea gravidelor cu risc de eclampsie, gravide care beneficiază de o urmărire prenatală diferențiată [16].

Ecocardiografia fetală are ca scop examinarea unor patologii fetale care decurg cu anomalii ale cordului. Se efectuează la vârsta gestațională de 18-23 de săptămâni. Drept indicații servesc malformațiile congenitale ale cordului unuia dintre părinți și examenul ultrasonografic de rutină [25].

Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) reprezintă o metodă neiradiantă și neinvazivă care utilizează un câmp magnetic puternic pentru realizarea de imagini multiplanare ale corpului uman. Imagistica prin rezonanță magnetică fetală este un examen al mamei, dar care se concentrează asupra fătului [16].

**Concluzii:** Evaluarea rezultatelor examenilor ultrasonografice a gravidelor în cadrul consultului medico-genetic

reprezintă o metodă de predicție al AVCI perinatal. Ecografia de prim trimestru estimează corect vârsta gestațională în funcție de lungimea fătului, identifică sarcinile multiple și evaluează riscul de malformații cromozomiale prin măsurarea translučenței nucleale și a altor markeri ecografici: os nazal, duct venos, regurgitație tricuspidiană, frecvență cardiacă. Ecografia de trimestru doi și trei permite diagnosticare predictivă a unor semnele indirecte ale suferinței fetale cu risc de AVCI perinatal, precum: zone hiperecogene în parenchimul cerebral, formațiuni chistice în zona periventriculară, formațiuni chistice în plexul coroidal, focare de hemoragie-ischemie, oligoamnios, reducerea activității motorii a fătului, micșorarea dimensiunii placentei etc. În acest context, screening-ul prenatal trebuie efectuat la toate gravidele din grupul de risc pentru AVCI.

#### Referințe bibliografice

1. Jeong G., Lim B.C., Chae J.H. Pediatric Stroke. J Korean Neurosurg Soc. 2015;57(6):396-400
2. Bigi S., Fischer U., Wehrli E., Mattle H.P., Boltshauser E., Burki S. et al. Acute ischemic stroke in children versus young adults. Ann Neurol. 2011;70(2):245-54
3. Mackay M.T., Monagle P., Babl F.E. Brain attacks and stroke in children. J Paediatr Child Health. 2016;52(2):158-63
4. Nelson K.B. Perinatal ischemic stroke. In: Stroke, 2007, vol. 38, suppl 2, p. 742-745
5. Poisson S.N., Schardt T.Q., Dingman A., Bernard T.J. Etiology and Treatment of Arterial Ischemic Stroke. In: Children and Young Adults. Curr Treat Options Neurol. 2014, nr.16 (10) p. 315-337
6. ACHI. Clasificarea statistică a bolilor și a problemelor de sănătate înrudite, revizia a zecea, modificările australiene (ICD-10-AM). Clasificarea Australiană a Intervențiilor de Sănătate (ACHI), 1 iulie 2010
7. Kirton A., deVeber G. Life After Perinatal Stroke. In: J. Stroke, 2013, vol. 44, nr. 11, p. 3265-3271
8. Rosa M., De Lucia S., Rinaldi V.E., Le Gal J., Desmarest M., Veropalumbo C et al. Paediatric arterial ischemic stroke: acute management, recent advances and remaining issues. Ital J Pediatr. 2015;41:95
9. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Под ред. акад. РАМН, проф. Э. К. Айламазяна, чл.-корр. РАМН, проф. В.С. Баранова. 2-е изд. Москва, 2007, 416 с.
10. Raju T.N., Nelson K.B., Ferriero D., Lynch J.K. NICHD-NINDS Perinatal Stroke Workshop Participants. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Pediatrics. 2007;120(3): 609-616
11. Sprincean M. Consultul medico-genetic și diagnosticul prenatal în contextul geneticii medicale. Elaborare metodică. Chișinău, 2013, 41 p. ISBN 987-9975-11-87-8



12. Situația copiilor din Republica Moldova în anul 2008; citat: 24 Decembrie, 2019; disponibil pe Internet: <http://www.statistica.md/newsview.php?l=ro&idc=168&id=2623>
13. Kobelka C., Mattman A., Langlois S. An evaluation of the decision-making process regarding amniocentesis following a screen-positive maternal serum screen result. *Prenat. Diagn.* 29, 2009, p. 514-519
14. Dyson L., Pretorius D., Budorick E., Johnson D., Sklansky S., Cantrell J. et al. Three-dimensional ultrasound in the evaluation of fetal anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:321-8
15. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11-14 weeks / S. Cicero, R. Bindra G. Rembouskosetal: *II Prenat; Diagn.* 2003;- Vol. 23; - P. 306-310
16. Timor E., Platt L. Three-dimensional ultrasound experience in obstetrics. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:569-75
17. Равич-Щербо И. В., Марютина Т.М., Григоренко Е.Л. Психогенетика. Учебник. Москва: Издательство Аспект-Пресс; 1999. – 446 с.
18. Chabrier S., Husson B., Dinomais M. et al. New insights (and new interrogations) in perinatal arterial ischemic stroke. In: *J Thromb Res.*, 2011, 127(1):13-22
19. Guiraut C., Cauchon N., Lepage M., Sébire G. Perinatal Arterial Ischemic Stroke Is Associated to Materno-Fetal Immune Activation and Intracranial Arteritis. In: *Int J Mol Sci.*, 2016; 17(12). pii: E1-980
20. Kirton A, deVeber G. Advances in perinatal ischemic stroke. *Pediatr Neurol.* 2009;40(3):205-214
21. Raymond F., Whittaker J., Jenkins L., Lench N., Chitty L. Molecular prenatal diagnosis: the impact of modern technologies. *Prenat. Diagn.* 2010, 30(7), p. 674-681
22. Sprincean M. Biotehnologii contemporane în diagnosticarea prenatală a patologiilor genetice. În: NNOVIEWS. Buletin informativ-analitic. AITT. Chișinău, nr. 3, 2010, p. 8
23. Sprincean M. Medical-genetic counseling in the light of global biotechnology progress. In *Current Opinion in Biotechnology. European Biotechnology Congress 2013, 16-18 May 2013, Bratislava, Slovakia. Volume 24, July 2013, Supplement 1, Page S37. 5-Year Impact Factor: 9.006*
24. Zhong X., Hahn S., Holzgreve W. Prenatal identification of fetal genetic traits. *Lancet*, 2011, 357(9252), p. 310-331
25. Boukydis C.F., Treadwell M.C., Delaney-BlackV et al. 2006. Women's responses to ultrasound examinations during routine screens in an obstetric clinic. *The Journal of Ultrasound in Medicine* 25: 721-8.