



ŞCOALA DOCTORALĂ INTERDISCIPLINARĂ

Facultatea de Medicină

Oana Gabriela DIMIENESCU

PERFORMANŢA ŞI LIMITELE DIAGNOSTICULUI PERINATAL AL MALFORMAŢIILOR DIGESTIVE

PERFORMANCE AND LIMITS OF PERINATAL DIAGNOSIS OF DIGESTIVE MALFORMATIONS

REZUMAT

Conducător științific

Prof.Dr. Marius Alexandru MOGA

BRAŞOV, 2020



D-lui (D-nei)

COMPONENȚA

Comisiei de doctorat

Numită prin ordinul Rectorului Universității Transilvania din Braşov

Nr. 10622 din 13.07.2020

PREȘEDINTE:	Prof.dr. Petru-Iulian IFTENI
CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:	Prof.Dr. Marius Alexandru MOGA
REFERENȚI:	Prof.dr. Antoniu CRÂNGU IONESCU
	Prof.dr. Liana PLEȘ
	Prof.dr. Aurel Sandu MIRONESCU

Data, ora și locul susținerii publice a tezei de doctorat: 09 septembrie 2020, ora 10 , pe platforma: <https://bbb.unitbv.ro/b> , cu înregistrare integrală
Eventualele aprecieri sau observații asupra conținutului lucrării vor fi transmise electronic, în timp util, pe adresa dimienescu.oana.gabriela@unitbv.ro

Totodată, vă invităm să luați parte la ședința publică de susținere a tezei de doctorat.

Vă mulțumim.

CUPRINS

Pg.teză Pg.rezumat

Lista figuri	
Lista tabele	
Listă de abrevieri	1

PARTEA GENERALĂ

Capitolul I. Introducere	3	2
Capitolul II. Stadiul actual al cunoaşterii privind malformaţiile digestive embryo-fetale	4	2
II.1. Istoric	4	2
II.2 Elemente de embriologie	6	3
II.3. Histogeneza tubului digestiv	16	3
II.4. Elemente epidemiologice privind malformaţiile digestive	20	3
II.5. Elemente de etiopatogeneză	23	5
II.6. Clasificarea malformaţiilor congenitale de tub digestiv şi a sindroamelor malformative	25	
II.7. Anomalii cromozomiale asociate cu malformaţiile digestive	32	
II.8. Screeningul şi diagnosticul prenatal	34	6
II.9. Dispensarizarea sarcinilor cu anomalii fetale de tract digestiv	46	8
II.10. Calea de naştere	47	9
II.11. Managementul postnatal al feţilor cu malformaţiilor digestive	48	9

PARTEA SPECIALĂ

Capitolul III. Obiectivele şi premisele cercetării	62	15
Capitolul IV. Metodologia de cercetare	63	15
IV.1. Loturi de studiu	63	16
IV.2. Selectarea şi prelucrarea datelor	64	16
IV.3. Măsuri prevăzute pentru respectarea normelor de bioetică şi deontologie a cercetării	65	17
Capitolul V. Rezultate	66	18
V.1. Studiul 1: Cercetare privind incidenţa malformaţiilor congenitale	66	18
V.2 Studiul 2: Incidenţa malformaţiilor digestive congenitale	82	23
V.3. Studiul 3. Importanţa diagnosticului prenatal privind malformaţiile digestive congenitale	115	30
Capitolul VI. Studiu imagistic şi morfometric privind dezvoltarea tubului digestiv	136	35
VI.1. Studiul imagistic privind dezvoltarea tubului digestive fetal şi a anomaliilor gastro-intestinale	136	35
VI.2. Studiu morfometric al tubului digestiv fetal	150	45
VI.2.1. Evaluarea dimensiunilor stomacului fetal în funcţie de vârsta gestaţională	150	45
VI.2.2. Evaluarea dimensiunilor intestinului subţire fetal în funcţie de vârsta gestaţională	153	46
VI.2.3. Evaluarea dimensiunilor intestinului gros fetal în funcţie de vârsta gestaţională	154	47
VI.2.4. Corelaţii statistice secundare rezultatelor studiului morfometric	156	48
Capitolul VII. Corelaţii statistice	168	55
VII.1.1. Parametri ultrasonografici măsuraţi în scop diagnostic şi prognostic – atrezia esofagiană	168	55
VII.2.1. Parametri ultrasonografici măsuraţi în scop diagnostic şi prognostic – atrezia duodenală	181	59
VII.3.1. Parametri ultrasonografici măsuraţi în scop diagnostic şi prognostic – malformaţii anorectale	193	63
VII.3.2. Algoritm de diagnostic, monitorizare şi evaluare a rezultatelor perinatale şi a prognosticului fetal	193	64
Capitolul VIII. Sensibilitatea şi specificitatea parametrilor utilizaţi în monitorizarea pacienţilor cu feţi diagnosticaţi cu malformaţii de tub digestiv	204	67



VIII.1. Sensibilitatea și specificitatea parametrilor utilizați în monitorizarea pacienților cu feți diagnosticați cu atrezie esofagiană.....	204	67
VIII.2. Sensibilitatea și specificitatea parametrilor utilizați în monitorizarea pacienților cu feți diagnosticați cu atrezie duodenală.....	211	69
VIII.3. Sensibilitatea și specificitatea parametrilor utilizați în monitorizarea pacienților cu feți diagnosticați cu malformații anorectale	219	73
Capitolul IX. Discuții	229	78
Capitolul X . Concluzii.....	242	91
Capitolul XI . Aplicabilitatea practică a studiului. Contribuții personale	244	93
Bibliografie	246	95
Anexe		
Anexa 1. Nomograme în funcție de datele incluse în studiu	263	
Anexa 2. Diagrame de corelație ale pacienților incluși în studiu	267	
Anexa 3. Panta ecuației de regresie logistică	273	
Anexa 4A- Corelatii statistice atrezie de esofag.....	279	
Anexa 4B- Corelatii statistice atrezie duodenală	283	
Anexa 4C. Corelatii statistice malformații anorectale	287	
Anexa 5 Articole publicate pe tema tezei.....	291	
Anexa 6- Rezumatul tezei	292	102



TABEL OF CONTENTS

Pg.thesis Pg.abstract

ABBREVIATIONS	1	
GENERAL PART		
Chapter I. Introduction	3	2
Chapter II. The current state of knowledge on embryo-fetal digestive malformations	4	2
II.1. History	4	2
II.2 Embryology.....	6	3
II.3. Histogenesis	16	3
II.4. Epidemiological aspects of digestive malformations	20	3
II.5. Elements of etiopathogenesis.....	23	5
II.6. Classifications of congenital digestive malformations and malformative syndromes.....	25	
II.7.Chromosomal abnormalities associated with digestive malformations	32	
II.8. Screening and prenatal diagnosis.....	34	6
II.9. Pregnancy follow up	46	8
II.10. Management of birth	47	9
II.11. Postnatal management of children with digestive malformations	48	9
SPECIAL PART		
Chapter III. Objectives and research goals	62	15
Chapter IV. Research methodology.....	63	15
IV.1. Study lots.....	63	16
IV.2. Selection and processing of data	64	16
IV.3. Measures to comply with bioethics and deontology rules of research	65	17
Chapter V. Results	66	18
V.1. Study 1: Particularities of congenital malformations.....	66	18
V.2 Study 2: Particularities of congenital digestive malformations	82	23
V.3. Study 3. Prenatal diagnosis in patients with digestive congenital malformations	115	30
Chapter VI. Imagistic and morphometrical study regarding the development of the digestive system	136	35
VI.1.Imagistic study regarding the development of digestive system	136	35
VI.2. Morphometrical study regarding the digestive system	150	45
VI.2.1. Evaluation of the gastric size regarding gestational age.....	150	45
VI.2.2. Evaluation of the small bowel regarding gestational age	153	46
VI.2.3. Evaluation of the gastric size regarding gestational age	154	47
VI.2.4. Statistical correlation regarding the morphometrical study	156	48
Chapter VII. Statistical correlations.....	168	55
VII.1.1. Ultrasound parameters measured for diagnosis and prognosis – esophageal atresia	168	55
VII.2.1. Ultrasound parameters measured for diagnosis and prognosis – duodenal atresia	181	59
VII.3.1. Ultrasound parameters measured for diagnosis and prognosis –anorectal malformations	193	63
Chapter VIII. Sensibility and specificity of parameters used in monitorisation of patients diagnosed with digestive malformations	204	67
VIII.1. Sensibility and specificity of parameters used in monitorisation of patients diagnosed with esophageal atresia	204	67



VIII.2. Sensibility and specificity of parameters used in monitorisation of patients diagnosed with duodenal atresia	211	69
VIII.3. Sensibility and specificity of parameters used in monitorisation of patients diagnosed with anorectal malformations	219	73
Chapter IX. Discussions	229	78
Chapter X . Conclusions	242	91
Chapter XI. Practical recommendations. Personal contributions	244	93
References.....	246	95
Appendix		
Appendix 1. Nomograms	263	
Appendix 2. Correlation diagrams	267	
Appendix 3. Logistic regressions	273	
Appendix 4A- Statistical correlations- esophageal atresia	279	
Appendix 4B- Statistical correlations-duodenal atresia	283	
Appendix 4C. Statistical correlations – anorectal malformations	287	
Appendix 5 Published articles.....	291	
Appendix 6- Abstract	292	102

Prefață

Majoritatea malformațiilor congenitale ale tractului gastro-intestinal se manifestă, de obicei, în perioada neonatală, cu simptome și semne de obstrucție a tractului gastro-intestinal și pot pune în pericol viața nou-născutului. Aceste malformații reprezintă o cauză semnificativă de morbiditate și mortalitate neonatală. Factorii socio-economici și genetici joacă un rol semnificativ în etiologia malformațiilor congenitale. Studiul unei malformații congenitale individuale în diferite comunități poate ajuta la identificare unor factori de risc ai apariției și dezvoltării malformației și chiar a detaliilor etiopatogeniei acestei malformații.

Diagnosticul prenatal are drept scop depistarea sarcinilor cu risc crescut ce necesită consult prenatal diferențiat, cu intensificarea monitorizării evoluției cazurilor diagnosticate cu malformații digestive embrio-fetale, în vederea optimizării conduitei obstetricale. Mijloacele moderne de investigație, dezvoltarea screening-ului prenatal și posibilitățile evaluate de intervenție asupra sarcinii aflate la risc, au permis apariția unei subspecialități obstetricale și anume *medicina materno fetală*. În ciuda progreselor în diagnosticul prenatal și a algoritmizării conduitei în sensul creșterii ratei de detecție a anomaliilor fetale, o parte din cazuri nu sunt diagnosticate la timp determinând – prin gravitatea afectării progresive a fătului – fie moartea intrauterină fetală, fie decesul peripartum al nou-născutului. Majoritatea cazurilor nediagnosticate sau nediagnosticate la timp sunt datorate gravidelor care nu s-au prezentat la medicul specialist în vederea urmării sarcinii, unele dintre gravide cu feți malformați nefiind luate în evidență nici măcar la medicul de familie. Revine astfel în prim-planul asistenței primare a sarcinii vechiul concept (ce se dovedește extrem de actual și de util) de dispensarizare corectă a gravidei și încadrarea sarcinilor expuse riscurilor multiple în categoria Risc Obstetrical Crescut.

Legat de malformațiile digestive diagnosticate antenatal, trebuie evidențiate rolurile convergente ale Obstetricii, Neonatologiei și Chirurgiei infantile și impactul acestora asupra evoluției demografice, a mortalității perinatale și infantile, precum și posibilele efecte psihologice și socio-economice a celor ce supraviețuiesc.

Tema pe care o abordez în cadrul acestei teze de doctorat reprezintă un studiu desfășurat pe o perioadă de 10 ani cu scopul de a crea o viziune mai clară asupra sarcinilor cu feți afectați de malformații congenitale de tub digestiv și de a ilustra o serie de modalități de diagnostic antenatal și de management postnatal. Pentru a oferi o imagine cât mai concretă asupra subiectului abordat, teza de față a fost structurată în două părți principale: o parte generală (alcătuită din 11 subcapitole) și o parte specială, ce reprezintă studiul meu personal în cadrul acestei teze de Doctorat și este compusă din 9 capitole.

În prima parte a acestei teze de doctorat este redată **partea generală**, ce prezintă suportul teoretic al lucrării. Acesta cuprinde o serie de informații extrase din studiile publicate în literatura de specialitate, ce ilustrează date despre istoricul, datele de embriologie, etiopatogenia, clasificarea, anomaliile asociate, screeningul și posibilitățile de diagnostic antenatal, managementul corespunzător al sarcinii, alegerea căii de naștere și managementul postnatal al feților cu malformații congenitale de tub digestiv.

Partea specială reprezintă o incursiune în modalitățile de diagnostic antenatal al acestor malformații congenitale prin realizarea măsurătorilor ecografice ale unor parametri ce pot fi considerați

factori predictori pentru prognosticul acestor anomalii. **Primul capitol** al părţii speciale ilustrează obiectivele şi premisele cercetării, în care au fost stabilite principalele scopuri urmărite în această lucrare.

Cel de-al doilea capitol al acestei părţi, Metodologia de Cercetare, cuprinde o descriere amplă a loturilor de studiu, a numărului de gravide precum şi tipul studiului, lucrarea fiind un cumul realizat pe baza a două tipuri de studii: unul retrospectiv, pe 10 ani care cuprinde şi studiul prospectiv desfăşurat pe o perioadă de 5 ani. Tot în acest capitol este descrisă şi metodologia de realizare a corelaţiilor statistice cu ajutorul programelor special realizate în acest scop.

Capitolul cinci este unul de o amploare deosebită, în care sunt cuprinse rezultatele obţinute în urma programului de cercetare realizat pentru elaborarea prezentei teze. Aceste rezultate sunt stratificate în funcţie de o serie de particularităţi ale loturilor studiate, dintre care amintesc particularităţile epidemiologice, etiologice, socio-culturale şi particularităţile de diagnostic antenatal şi de management postnatal.

De asemenea, am întocmit în **Capitolul şase** un studiu imagistic şi morfometric privind dezvoltarea tubului digestiv , în care am inclus grafice efectuate personal cu programul Biorender , în scopul de a maximiza vizualizarea malformaţiilor de tub digestiv , stabilind criteriile necesare diagnosticului acestor patologii. Tot în acest capitol am efectuat si nomogramele folosind datele pacientelor cu feţi fără malformaţii , cât şi cele cu malformaţii de tract digestiv.

Lucrarea continuă cu **capitolul şapte**, dedicat corelaţiilor statistice dintre o serie de parametrii ultrasonografici măsurăţi la anumite vârste gestaţionale cu scopul decelării unei valori predictive a prognosticului dar şi în scop diagnostic. **Capitolul opt** ilustrează particularităţile fiecărui parametru ecografic, măsurat pentru fiecare dintre cele trei tipuri de malformaţii incluse în studiu (atrezie esofagiană, atrezie duodenală, malformaţii anorectale), analizând sensibilitatea şi specificitatea acestor parametrii în monitorizarea feţilor cu aceste tipuri de malformaţii.

Comparaţiile dintre rezultatele obţinute şi cele din literatura de specialitate aparţinând altor autori au fost sintetizate şi cuprinse în cel de-**al nouălea capitol** al acestei teze de doctorat, cel de Discuţii. Este un capitol amplu, în care sunt comentate atât rezultatele tezei, fiind în acelaşi timp realizată o paralelă cu alte studii .

Lucrarea se apropie de final cu **capitolele zece si unsprezece**, cele în care sunt trasate Concluziile şi sunt lansate o serie de Recomandări practice vis-a-vis de tema abordată în această teză. Am ilustrat elementele de noutate aduse în prin plan prin subiectul acestei cercetări, contribuţiile personale cu caracter ştiinţific experimental şi direcţiile viitoare de cercetare.

Această lucrare este ilustrată prin 218 figuri şi 92 tabele iar rezumatul tezei redă selectiv iconografia şi bibliografia din text, respectând tiparul cuprinsului tezei in extenso. În finele tezei se regăsesc cei 305 de indici bibliografici. Referinţele bibliografice din bibliografia selectivă adăugată în rezumatul acestei lucrări, sunt identice cu cele din teza originală in extenso.



La finalul activităţii de cercetare şi al studiilor doctorale, doresc să mulţumesc tuturor celor care au fost parte integrantă a acestei etape din viaţa mea. Întregul demers al acestei lucrări nu s-ar fi putut desfăşura fără îndrumarea **Domnului Prof. Dr. Marius Alexandru MOGA**, căruia îi adresez mulţumiri pentru sprijin, încredere şi indicaţiile acordate pe întreaga perioadă de pregătire a doctoratului şi de elaborare a tezei. Cu cunoştinţele, experienţa şi răbdarea sa, a ştiut cum să mă ghideze în tainele obstetricii şi m-a ajutat să păşesc, spre viitor, prin dezvoltarea de abilităţi noi, atât pe linie academică cât şi profesională. Cu mult respect şi admiraţie, aş dori să îi mulţumesc şi **domnului Prof. Dr. Aurel Mironescu**, care m-a ghidat la debutul cercetărilor acestei teze şi m-a îndrumat către rezultatele finale.

Adresez, de asemenea, mulţumiri membrilor comisiei de îndrumare (**Şef. lucr. Dr. Costin Vlad ANASTASIU** si **Dr. Med. Petrina Rossana APOSTU**), pentru nepreţuitul lor ajutor, în desfăşurarea cercetărilor proprii, precum şi membrilor comisiei de evaluare a tezei, pentru acordul de a îmi evalua munca. Îmi exprim de asemenea aprecierea şi mulţumirile faţă de Universitatea Transilvania din Braşov, atât pentru acceptarea mea la doctorat, cât şi pentru acordarea unei burse de studiu în cadrul studiilor doctorale.

Nu în ultimul rând, mulţumesc prietenilor şi colegilor pentru susţinere şi încurajări şi bineînţeles, mulţumesc familiei mele pentru toată înţelegerea de care m-am bucurat, pentru sprijinul oferit necondiţionat şi încurajările oferite, în mod repetat şi susţinut.



PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL I. INTRODUCERE

Majoritatea malformațiilor congenitale ale tractului gastrointestinal se manifestă, de obicei, în perioada neonatală, cu simptome și semne de obstrucție a tractului gastro-intestinal și pot pune în pericol viața nou-născutului. Rapoartele privind malformațiile congenitale majore care implică tractul gastro-intestinal au arătat o incidență variabilă între diferite țări și etnii, cu proporții de până la 1% până la 45,2% (Dastgiri et al., 2002; Gandhi et al., 2019; Loane et al., 2011). Aceste malformații reprezintă o cauză semnificativă de morbiditate și mortalitate neonatală (Arvatescu CA, 2017). Factorii socioeconomici și genetici joacă un rol semnificativ în etiologia malformațiilor congenitale. Studiul unei malformații congenitale individuale în diferite comunități poate ajuta la furnizarea de indicii precum factorii demografici, de mediu și de reproducere sau ai etiologiei sale. Incidența generală și tipul malformațiilor congenitale de tract digestiv pot furniza, de asemenea, informații valoroase pentru planificarea politicilor de sănătate pentru nevoile viitoare de asistență medicală (Brent, 2004; Sawardekar, 2005; Shamim et al., 2009). Diagnosticul prenatal al malformațiilor congenitale ale tractului gastrointestinal este foarte important, pentru a anticipa conduita specială după naștere și îngrijirea nou-născutului într-un centru specializat (Elghanmi et al., 2020).

CAPITOLUL II. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII PRIVIND MALFORMAȚIILE DIGESTIVE EMBRIO-FETALE

II.1. ISTORIC

Studiul anomaliilor de tract gastrointestinal face parte integrantă din teratologie, iar primele dovezi ale existenței acestora datează încă din timpul civilizației asiro- babiloniene, când nașterea unor copii cu diformități contribuia la prezicerea de posibile evenimente nefavorabile. În civilizația egipteană, "Papyrusul Edwin Smith" (3000 și 2500 î.Hr.) descrie o abordare mai puțin magică a medicinei și mai mult rațională, apropiată de conceptele medicinei moderne, conținând concepte de chirurgie și traumatologie avansate pentru acea perioadă istorică (Hulkower, 2016; Mihai, 2011). Continuând modul egiptean de percepere a patologicului, în lucrările lui Hipocrat (460- 377 î. Hr.), sindroamele malformative sunt văzute mai degrabă prin lumina posibilelor etiologii și prognostice, însă importanța lor social-politică este discret estompată. Hipocrat considera că patologiile, fie ele congenitale sau dobândite, își au cauzalitatea în dezechilibrul celor patru umori ale organismului. Odată cu Ambroise Paré (1510 –1590) și medicina renascentistă, interesul pentru cura chirurgicală a patologiilor malformative este tot mai evident, dacă etiopatogenia încă era simplist explicată prin voința divină, în "The workes of that famous chirurgion" se evidențiază un nou grad de înțelegere al severității și prognosticului patologiilor digestive (Geil, 2019). Odată cu lucrarea "Exercitatio de Generatione Animalium", aparținând lui Hervey (1651), dezvoltarea embrionară este sub influența factorilor de mediu și a celor materni, malformațiile fetale fiind adesea considerate ca fiind un răspuns la experiențe fizice sau spirituale intens negative ale mamei ("maternal impressions" – Report of the Obstetric Section of the Toledo Medical Association- 1876, Thos Waddel)(Auffray & Noble, 2009). Primele obstrucții esofagiene au fost menționate în secolul XVII: Durston (1670- 1671) descrie atrezia esofagiană superioară la un geamăn provenit din sarcină gemelară toracopagă, iar Gibson (1697) atrezia esofagiană cu fistulă traheo esofagiană distală. În 1840, Thomas Hill încearcă cura chirurgicală anorectală la un nou - născut cu atrezie esofagiană și anus imperforat, iar în 1888 Steele încearcă cura atreziei esofagiene. De-a lungul secolelor XIX și XX se dezvoltă chirurgia

abdominală și cea toracică, primele cazuri operate cu succes fiind menționate abia în 1939- 1944 (Haight și Towsley, Deurloo et al., 2002; Foker, 2017; Ortiz et al., 2015).

II.2 ELEMENTE DE EMBRIOLOGIE

II.2.1 Embriologia tubului digestiv

Embriogeneza se derulează între săptămâna a treia și cea de-a opta de dezvoltare, pe parcursul acesteia derivând din straturile germinative țesuturile și viscerale, cu formarea principalelor aparate și sisteme, după cum urmează (Bhatia et al., 2018; Danowitz & Solounias, 2016; Schoenwolf et al., 2014) :

- Din stratul ectodermic vor deriva sistemul nervos central, respectiv cel periferic, tegumentul și anexele acestuia;
- Din mezoderm- sistemul vascular, cel urogenital (exceptând vezica urinară), splina, țesutul subcutanat, muscular, cartilagos, respectiv osos;
- Din endoderm se vor forma parenchimul hepatic și cel pancreatic, cel al glandei tiroide, al celor paratiroide, precum și învelișul epitelial al vezicii urinare, al tractului respirator, respectiv gastrointestinal (Schoenwolf et al., 2014).

Tractul digestiv primitiv derivă în urma plierii cefalo-caudale și laterale embrionare, prin includerea în corpul embrionar a cavității viteline acoperită cu endoderm, formându-se un tub cu trei porțiuni, dinspre antero-superior spre postero-inferior: proenteron, mezenteron și metenteron (Calisto & 2007, 2007; Passarge, 2019).

II.3. HISTOGENEZA TUBULUI DIGESTIV

Tubul digestiv derivă din interacțiunea endo-mezodermică, având ca și substrat activitatea și exprimarea diferențiată de gene ce codifică o serie de factori de transcripție, specificarea segmentelor tubului digestiv finalizându-se odată cu unirea marginilor tubului embrionar, prin plierea laterală, în funcție de viitoarea fiziologie a segmentului digestiv interesat (Pangtey et al., 2017, Mescher, 2013; William & Krause, 2005). Dintre genele implicate amintim gena sonic hedgehog (SHH), care inițiază interacțiunea epitelio-mezenchimală pe toată lungimea tubului digestiv (Celli, 2014). Din endoderm se vor forma epiteliul din mucoasa tubului digestiv și parenchimul hepatic și pancreatic, iar din mezodermul splahnich stroma glandulară, componenta musculară, conjunctivă și peritoneală (Mescher, 2013). Țesutul digestiv definitiv va cuprinde patru tunici: tunica mucoasă, submucoasă, musculară externă și seroasă, cu diferențierea acestora în funcție de rolul deservit la fiecare nivel al tractului (Celli, 2014). Simultan cu diferențierea țesutului tubului digestiv, se produce proliferarea accelerată a ectodermului duodenal și a apoi a canalului anal, cu obliterarea tranzitorie a lumenului acestora, urmată de re-permeabilizare (Lazar, 2002, Mescher, 2013).

În ceea ce privește inervația sistemului digestiv, aceasta va fi asigurată extrinsec și intrinsec, fiind derivată din celulele ale creștelor neurale care migrează de-a lungul și în profunzimea pereților digestivi, cu menționarea plexului intrinsec mienteric Auerbach, localizat între straturile circular intern și longitudinal extern ale tunicii musculare, cu rol în controlul peristaltismului, și plexului submucos Meissner, localizat între submucoasă și stratul intern circular al tunicii musculare, având rol în asigurarea funcției secretorii (Lazar, 2002).

II.4. ELEMENTE EPIDEMIOLOGICE PRIVIND MALFORMAȚIILE DIGESTIVE

II.4.1. Incidență și distribuție

Un număr mare de malformații sunt descoperite antenatal, iar acest lucru ne permite o mai bună susținere de la naștere și adoptarea unei conduite corespunzătoare. Cu toate acestea, diagnosticul lor precis implică o organizare bună a investigațiilor, astfel încât să proceseze în timp util și complet anumite condiții ale căror consecințe ar putea fi severe, de exemplu prevenirea ischemiei intestinale din volvulusul intestinal (Beckwith, 2012).

Într-o serie de țări, datele privind anumite anomalii digestive embryo-fetale au fost obținute prin cercetări epidemiologice. Se apreciază că incidența crescută a diferitelor tipuri de malformații digestive congenitale embryo-fetale, sunt în strictă interdependență cu factorii de risc determinanți (Schoenwolf et al., 2014, Arvatescu CA et al., 2017). O serie de rapoarte ample au constatat că atrezia de esofag, cu sau fără fistulă traheo - esofagiană este o malformație relativ comună, care apare în jur de 1 din 3500 de nașteri, în care la aproximativ jumătate din cazuri sunt prezente anomalii asociate (Christison-Lagay & Langer, 2017; Prato et al., 2017). S-a observat că cei născuți cu anomalii esofagiene de cele mai multe ori sunt născuți prematur, iar procentul de malformații esofagiene este puțin mai mare la băieți decât la fete (Bianca & Ettore, 2003). Malformațiile asociate de tip VACTERL sunt prezente în aproximativ 10 % din cazurile de atrezii esofagiene (Felix et al., 2007). În cazul stenozei hipertrofice de pilor se observă o variabilitate în funcție de diferite regiuni, cu o incidență de 1/200 până la 1/500 de nou-născuți vii și o frecvență mai mare la genul masculin decât feminin, raportul fiind de 4/1 (De Laffolie et al., 2012).

Obstrucțiile duodenale congenitale, fie atrezii sau stenoze, cauzate de leziuni intrinseci care iau naștere în porțiunea a doua a duodenului, între săptămâna a cincea și a zecea gestațională, printr-un defect de recanalizare și vacuolizare a duodenului (Piessen et al., 2006), reprezintă forma cea mai comună după atrezia esofagiană cu o incidență de 1 la 10000 de nașteri din care aproximativ o treime prezintă și alte anomalii asociate. Aproximativ 30 % au sindrom Down, iar un procent de 30% au defecte cardiovasculare (Lee et al., 2006). În cazul atreziei sau stenozelor de la nivelul colonului, putem vorbi de o patologie mai puțin comună, comparativ cu celelalte atrezii și stenoze ale tractului digestiv superior, cu un procent de doar 1.8-15% din acestea (Piessen et al., 2006).

Atrezia poate să apară de-a lungul colonului, cu toate acestea leziunile comune apar proximal de curbura splenică (Mattei, 2011), atreziile de colon sunt frecvent asociate cu alte anomalii precum atrezia jejunoileală, boala Hirschsprung și malformații genito-urinare (Snyder et al., 2000). O altă malformație este malrotația, care apare la aproximativ 1 din 500 de nou-născuți vii. Cu toate acestea adevărata incidență a malrotațiilor este necunoscută, deoarece mulți pacienți sunt asimptomatici. Aproximativ 90% dintre aceștia sunt diagnosticați în primul an de viață. S-au observat obstrucții intestinale recurente și se datorează în mare parte aderențelor, dar foarte puține cazuri raportate au fost din cauza unui volvulus recurent (Hwang et al., 2014, Sheikh, 2013). Un studiu efectuat în nordul Angliei a arătat în cadrul bolii Hirschsprung și megacolonului congenital, o prevalență de 1,65 la 10.000 de născuți vii, cu un raport de 2 la 1 între genul masculin și genul feminin (Burkardt et al., 2014). Malformațiile anorectale cuprind un spectru larg de defecte congenitale, care necesită în mod frecvent tratament chirurgical de urgență, de cele mai multe ori din cauza obstrucției intestinale și sepsisului. Una dintre cele mai comune anomalii este reprezentată de imperforația anală, care are o incidență de 1 la 5000 (Donnai, 1994), cu o morbiditate semnificativă. Cea mai severă formă de malformație anorectală este reprezentată de cloacă, unde tractul intestinal și genito-urinar, rămân într-un canal comun (Peiro et al., 2016). Studiile epidemiologice privind

malformațiile digestive embryo-fetale au jucat un rol important de-a lungul timpului, oferindu-ne argumente majore pentru susținerea unei politici sanitare active. Aceste studii urmăresc implementarea unor strategii de prevenție, screening și supraveghere, dar furnizează și date privind eficiența efortului diagnostic și a schemelor terapeutice aplicate .

II.5. ELEMENTE DE ETIOPATOGENEZĂ

Există numeroase teorii patogenetice care au rolul de a explica diferitele tipuri de atrezie esofagiană. Aceste teorii explică apariția atreziei esofagiene ca rezultat al dezvoltării defectuoase a septului traheo-esofagian. Diferențierea intestinului primitiv în traheea anterioară și esofagul posterior este considerată un proces de septare: proeminențele laterale apar la nivelul pereților laterali ai intestinului primitiv, care fuzionează medial, în direcție cranio-caudală, formând astfel septul traheo-esofagian care separă traheea de esofag. Această teorie a septării este descrisă în detaliu de către Rosenthal și Smith (Åberg et al., 2001). O altă teorie propusă de către Sulaiman, care nu a reușit să demonstreze importanța septului traheo-esofagian, a concluzionat că tractul respirator se dezvoltă prin creșterea ulterioară a mugurelui pulmonar în direcție caudală (Sulaiman & Ezendah, 2015). Folosind microscopia electronică, Kluth a studiat dezvoltarea intestinului primitiv. Astfel a observat pe unele fotografii că diferențierea esofagului de trahee are loc prin reducerea în dimensiune a unei porțiuni din intestinul primitiv pe care acesta îl numește "spațiul traheo-esofagian". Această reducere este cauzată de un sistem de falduri care se dezvoltă în intestinul primitiv. Aceste falduri se apropie unul de altul, dar nu fuzionează. În cele din urmă, fostul spațiu traheo-esofagian devine tubul faringo-traheal a primordiului laringian (Khan, 2017; Kluth et al., 1987).

Atrezia pură de esofag și fistula izolată dintre esofag și tractul respirator nu este rezultatul eșecului organogenezei intestinului primitiv, dar apare din cauza leziunilor secundare ale organelor deja diferențiate. Atrezia pură apare probabil din cauza necrozei esofagului, cauzată de tulburări locale ale microcirculației uterine. Axt Fliender și colaboratorii au demonstrat că întreruperea circulației sanguine cauzează diferite grade de atrezie, la experimentele in vitro (Axt-Fliedner & Wolter, 2016). O alta teorie, dar care nu a fost demonstrată prin suficiente informații, este teoria ocluziei (El'bieta et al., 2009). Se consideră că fistula dintre esofag și arborele traheo-bronșic este cauzată de proximitatea dintre epiteliul ambelor organe, cauzând astfel apoptoza mecanică a epiteliului celular, mecanism recunoscut ca fiind normal în dezvoltarea embrionilor (de exemplu: dispariția membranei oro-faringiene). Acest proces poate explica de asemenea, frecvența scăzută a fistulelor dintre porțiunea superioară a esofagului și trahee. Cea mai frecventă malformație a intestinului primitiv este atrezia esofagiană cu fistulă. Apariția malformației poate fi explicată fie printr-o tulburare apărută în formarea faldurilor sau a mișcărilor acestora: corpul principal, parțial nediferențiat, rămâne în poziție ventrală. Datorită acestei poziții se diferențiază în trahee (Khan, 2017).

II.6.1. Malformațiile de esofag

Atrezia esofagiană reprezintă 90% din anomaliile congenitale de esofag, având o incidență estimată la 1/2000 de nașteri, fiind una dintre cele mai frecvente afecțiuni neonatale ce necesită tratament chirurgical de urgență și care deține un risc vital major , în special când se asociază cu alte malformații congenitale sau cu greutatea sub 1500 grame la naștere. Atreziile sunt obstrucții congenitale ale esofagului, cu întreruperea continuității peretelui consecutiv lipsei de demarcație sau demarcației incomplete a diverticulului respirator față de proenteron, în timpul săptămânii a patra gestaționale.

Atrezia esofagiană poate asocia sau nu defecte de sept eso-traheal, neexistând comunicare eso-traheală, sau dacă există, cu fistulă proximală, distală sau la ambele capete esofagiene (Mattei, 2011).

II.6.2. Malformațiile congenitale ale stomacului

Cea mai frecventă malformație congenitală a stomacului este reprezentată de stenoza pilorică (Kulungowski, 2018), consecutivă hipertrofiei stratului muscular circular piloric, cu o frecvență de 1/500 de nou-născuți, de regulă de sex masculin; rareori este prezentă atrezia pilorică ori duplicația gastrică (DeSesso, 2017).

II.6.3. Malformații congenitale ale mezenterelor

Mobilitatea cecului, prin persistența unei porțiuni din mezocolon, poate fi însoțită de volvulus al cecului și al colonului când mezenterul colonului ascendent nu fuzionează cu peretele posterior al trunchiului. Atunci când fuzionarea se produce, dar în mod incomplet, pot apărea hernii retrocolice, cu încărcarea de porțiuni intestinale în recesurile create posterior de colonul ascendent.

II.6.4. Malformații congenitale ale ficatului și vezicii biliare

Deși nu foarte frecvente, variațiile de lobulație hepatică, duplicațiile de veziculă biliară și ductele hepatice accesorii, sunt simptomatice doar în context patologic. Ductele biliare extrahepatice pot fi obliterate datorită lipsei de repermeabilizare sau repermeabilizării incomplete a lumenului - în hipoplaziile și atreziile de duct biliar extrahepatic (Chumpitazi & Nurko, 2008). Mai rar, ductele biliare intrahepatice pot fi hipoplazice sau atrezice, de regulă consecutiv unor infecții fetale (Lee et al., 2006).

II.6.5. Malformații congenitale ale pancreasului

Pancreasul inelar apare datorită migrării și fuzionării anormale a mugurilor dorsal și ventral, cu înconjurarea duodenului, putând duce la constricția sau chiar obstrucția completă a acestuia. Țesutul pancreatic heterotipic apare, de regulă, în profunzimea mucoasei gastrice și la nivelul diverticulului Meckel, cu funcționalitate de parenchim pancreatic veridic (Yuan et al., 2009).

II.6.6. Malformații congenitale intestinale

În timpul procesului de rotație a ansei intestinale primare se pot produce defecte de rotație, cu rotație inversă, dextrogiră în jurului axei arterei mezenterice superioare, iar colonul transvers se va situa posterior de duoden și de artera mezenterică superioară. Când rotația este incompletă (sub 270 °), de regulă, ansele colonului vor fi localizate în hemiabdomenul stâng, iar când rotația este anarhică, cu răsuciri haotice ale anselor intestinale, se poate ajunge la volvulus, cu compromiterea fluxului sangvin local și, implicit, a țesutului intestinal (Sheikh, 2013). În cazul proliferării defectuoase a parenchimului intestinal, pot apărea duplicații ale acestora, de regulă situate în regiunea ileală, putând avea dimensiuni mai mult sau mai puțin reduse și asociind în 33% din cazuri și alte defecte intestinale, precum atreziile, anusul imperforat, gastroschizisul sau omfalocelul (Emoto et al., 2011).

Mutațiile genei RET pot duce la lipsa migrării celulelor crestei neurale din plicele neurale spre peretele intestinal, cu absența ganglionilor parasimpatici, de regulă pe lungimea rectului, ascensionând până la jumătatea colonului sigmoid, foarte rar afectând colonul ascendent sau transvers, cu apariția megacolonului congenital (boala Hirschprung) (Benailly et al., 2003; Moore, 2012). La feții cu fibroză chistică lumenul intestinal este obstruat prin meconiul de consistență modificată, ileusul meconial, cu producerea de perforații intestinale (Chouikh et al., 2017).

Anomaliile de dezvoltare a membranei cloacale sau a septului uro-rectal pot duce la imperforația anusului sau crearea de fistule recto-uretrale sau recto-vaginale (Peiro et al., 2016).

II.8. SCREENINGUL ŞI DIAGNOSTICUL PRENATAL

II.8.1. Diagnosticul antenatal al anomaliilor asociate

Prenatal, diagnosticul anomaliilor congenitale presupune, de regulă, asocierea de metode invazive şi non-invazive, în vederea stabilirii defectului de tract digestiv şi posibila apartenenţă a acestuia la un sindrom malformativ, cu stabilirea unei conduite terapeutice şi a managementului corespunzător al sarcinii. Astfel, se utilizează corelarea aspectelor imagistice cu testele sangvine materne, cu sau fără asocierea de metode invazive, precum amniocenteza sau biopsia de vilozităţi coriale (Dimienescu, O.,2018). Prognosticul sarcinilor cu malformaţii congenitale de tub digestiv depinde în mare măsură de asocierea sau nu a unui sindrom malformativ şi de gradul de complexitate al acestuia (Christopher Graves et al., 2002).

Frecvent, feţii cu anomalii de tract intestinal prezintă şi malformaţii cardiace: un studiu desfăşurat pe parcursul a 7 ani decelează asocierea în proporţie de 38%, incriminându-se ca şi factori de risc consangvinitatea şi sexul masculin (Chéhab et al., 2007). Cei mai mulţi dintre pacienţi au prezentat atrezii esofagiene şi fistule eso- traheale (36%), precum şi atrezii anale (30,5 %). Dintre malformaţiile cardiace asociate, cele mai frecvente au fost anomaliile de sept atrioventricular (86 %), urmate de duct arterial persistent, dextrocardie, stenoză şi coarctare aortică, transpoziţie a marilor vase, atrezie tricuspidiană, tetralogie Fallot şi pentalogie Cantrell, coexistând uneori cu defectele de perete abdominal anterior (Cardoso et al., 2013; Forsey et al., 2009; Mărginean et al., 2018; Wu et al., 2017).

Malformaţiile de tract digestiv pot coexista cu defectele de perete abdominal anterior, precum gastroschizis sau, mai rar, omfalocel. Feţii cu omfalocel pot asocia trisomii (trisomia 13- Sindromul Patau, trisomia 18 - Sindromul Edwards), anomalii cardiace, şi gastrointestinale, precum extrofia cloacală şi anomaliile de fixaţie şi rotaţie intestinală, cu risc crescut de volvulus. Spre deosebire de omfalocel, gastroschizisiul asociază rar anomalii cromozomiale (Schindewolf & Moldenhauer, 2020; Wan et al., 2020).

II.8.2. Detecţia imagistică (ecografie si RMN) a defectelor digestive fetale

Ecografia embrio-fetală ridică suspiciunea unor malformaţii digestive cu acurateţe mai mult sau mai puţin înaltă, putând fi completată de imagistică RMN, ce oferă detalii de fineţe ce scapă adesea ultrasonografiei. Pentru scăderea numărului de rezultate fals pozitive, este necesară confirmarea anomaliei digestive prin efectuarea de teste sangvine materne sau, uneori, metode invazive precum amniocenteza ori biopsia de vilozităţi coriale (Dimienescu, O.,2018).

Pe lângă posibilitatea de diagnostic a anomaliilor gastrointestinale, ecografia permite determinarea vârstei gestaţionale şi evaluarea în dinamică a dezvoltării produsului de concepţie, precum şi a statusului embrio-fetal, fiind o metodă accesibilă, reproductibilă şi non-invazivă (Benacerraf et al., 2005; Goruppi et al., 2017, Furey et al., 2016). Este însă esenţială cunoaşterea aspectelor normale ale organelor de la nivelul abdomenului fetal. Esofagul nu se examinează de rutină în practică. În mod normal, se vizualizează uneori, la nivel cervical şi toracic, posterior de trahee, puţin la dreapta şi anterior de aorta toracică. De multe ori este dificil de vizualizat în partea superioară a mediastinului, datorită umbrelor acustice generate de structurile osoase din regiune. Are un aspect trilaminar, uşor ecogen (Ministerul Sănătăţii & Obstetrică, 2019). Stomacul este reprezentat de o imagine anecogenă, ovalară pe secţiune longitudinală, piriformă pe secţiune axială. Este situat subdiafragmatic, în partea stângă a fătului, iar volumul său variază foarte mult de la un făt la altul: de la o cavitate aproape virtuală, până la o imagine ce

ocupă aproape în totalitate flancul stâng. Se vizualizează încă din trimestrul I de sarcină (Furey et al., 2016).

Duodenul și intestinul subțire sunt de obicei cavități virtuale, ce constituie (la dreapta și inferior de stomac) o masă ușor ecogenă, mai mult sau mai puțin heterogenă. Clasic, cadrul colic, sigmoidul și rectul devin vizibile în trimestrul al II-lea de sarcină, sub forma unor imagini conturate, hipoecogene față de intestinul subțire. Canalul anal se vizualizează în secțiune axială la nivelul pelvisului fetal. Are forma de "cocardă" hipoecogenă, cu un centru hiperecogen, imagine dată de mucoasa anală (Forrester & Merz, 2004; Lee et al., 2006; Savran et al., 2016). Aplaziile și atreziile de pilor pot fi sugerate ecografic începând cu 12 săptămâni gestaționale prin prezența polihidramniosului, a esofagului și bulei gastrice mult dilatate, iar în hipetrofia congenitală de pilor grosimea olivei pilorice depășește 3,5 mm și lungimea canalului piloric măsoară peste 16 mm. Atreziile duodenale pot fi vizualizate ecografic după 20 de săptămâni gestaționale, prin prezența de polihidramnios și semnul "double bubble" dat de distensia gastrică și cea a duodenului proximal (Furey et al., 2016; Kamla et al., 2019; Piessen et al., 2006). Atreziile și stenozele colonice, pot fi vizualizabile după 20 de săptămâni gestaționale, este prezent polihidramniosul împreună cu multiple imagini de distensie intestinală. În funcție de ecogenitatea conținutului anșelor destinse, se poate orienta diagnosticul spre stenoză sau atrezie intestinală- conținut transsonic, ori spre ileus meconial, cum se întâmplă în fibroza chistică, cu conținut intestinal hiperecogen. Se consideră că ecogenitatea conținutului anșelor este cu atât mai înaltă cu cât atrezia intestinală este mai distală (Goruppi et al., 2017). Malformațiile anorectale pot fi sugerate ecografic prin imagini de distensie colonică, cu sau fără asocierea de polihidramnios (M.V. Medvedev, N.A. Altynnik, A.Yu. Blinov et al., 2017). Acolo unde ultrasonografia nu reușește să surprindă complexitatea anomaliilor gastrointestinale, se poate utiliza imagistica prin rezonanță magnetică (Furey et al., 2016). Inițial folosită pentru identificarea și evaluarea patologiilor intracraniene și intratoracice, limitările ecografiei au făcut necesară confirmarea diagnosticelor și a complexității acestora printr-o imagistică de înaltă rezoluție, capabilă să surprindă detalii anatomice de finețe și să distingă fidel consistențele de medii. De regulă, RMN-ul fetal este folosit atunci când se suspicionează prezența de obstrucții de lumen esofagian, intestin subțire sau colon, mal rotații intestinale, peritonite meconiale și anomalii cloacale și extrofii. Atreziile anale rămân foarte dificil de diagnosticat atât ultrasonografic, cât și RMN, de regulă calibrul colonic rămânând neschimbat (Furey et al., 2016; Jahankhah et al., 2016).

II.8.3. Screening-ul anomaliilor fetale – marker serici materni

Datorită limitărilor imagistice, îndeosebi în cazul pacientelor cu risc, se impune și evaluarea unor markeri biochimici materni, în scopul screening-ului de malformații congenitale gastrointestinale și a unor anomalii genetice frecvent asociate. Valorile markerilor serici se interpretează în context și pot ajuta la stabilirea conduitei în sarcină. Astfel, în cazul unor valori mari ale markerilor de screening, cu risc crescut de existență a unei anomalii gastrointestinale, cu sau fără asocierea unei mutații genetice, părinții pot fi consiliați în vederea întreruperii cursului sarcinii și a sfatului genetic, sau, dacă sarcina poate fi continuată, în vederea stabilirii conduitei obstetricale și perinatale optime (Christopher Graves et al., 2002, Achiron et al., 2020; Clinice et al., 2019). În funcție de gradul de dezvoltare socio- economică și culturală și cadrul geografic al factorilor de risc, se utilizează diverse teste de screening. Printre cele mai utilizate și mai accesibile sunt dublu și triplu testul, evaluarea α - fetoproteinei, β - HCG- ului și a estriolului seric matern (Christopher Graves et al., 2002, Donnai, 1994).

II.9. DISPENSARIZAREA SARCINILOR CU ANOMALII FETALE DE TRACT DIGESTIV

Ideal, diagnosticul de malformație gastrointestinală se stabilește cât mai precoce, pentru a se realiza consilierea cuplului privind prognosticul fetal și evoluția sarcinii. Astfel, odată ridicată suspiciunea de anomalie gastrointestinală la evaluarea ecografică, aceasta necesită confirmare prin reevaluare ecografică în dinamică, cu sau fără asocierea de imagistică prin rezonanță magnetică, determinare a markerilor serici materni sau a testelor prenatale non- invazive, cu sau fără asocierea de metode invazive de diagnostic. Este necesară verificarea existenței unui sindrom malformativ care poate include malformația gastrointestinală decelată, căutând activ și sistematic prezența de anomalii asociate. Cele mai frecvente anomalii asociate sunt cele cardiace, în 50% din cazuri (tetralogii Fallot sau defecte septale) și cele gastrointestinale- 40% din cazuri, sub 10 % din feți prezentând anomalii genito-urinare, scheletale sau faciale. Printre anomaliile cromozomiale asociate se regăsesc trisomiile 13 (Sindromul Patau), 18 (Sindromul Edwards), 21 (Sindromul Down), în câteva cazuri 14, 15, 16 și 17 (Cavoretto et al., 2017; Donalson et al., 2013; Guanciali-Franchi et al., 2012; Parker et al., 2010, Ples, L., 2018).

După stabilirea corectă a tipului de malformație gastrointestinală și a gradului de complexitate, cu verificarea posibilității de asociere a unui sindrom malformativ, sarcina considerată cu risc obstetrical crescut, este reevaluată în dinamică ultrasonografic și prin investigații de laborator, urmărindu-se modificările profilului biofizic și biometria fetală. Pe parcursul sarcinii pot apărea complicații cum ar fi restricția de creștere intrauterină, decesul fetal intrauterin sau nașterea prematură (Dimienescu O.G., 2016; Dimienescu O.G., 2019; Dimienescu O.G., 2017). În ceea ce privește apropierea de termenul nașterii, se va decide oportunitatea nașterii spontane sau prin operație cezariană la momentul stabilit de comun acord, multidisciplinar, cu serviciul de neonatologie, chirurgie pediatrică și terapie intensivă neonatală, nou- născuții cu anomalii de tract gastro-intestinal necesitând tratament chirurgical prompt și specializat, cu terapie ulterioară de reechilibrare susținută .

II.10. CALEA DE NAȘTERE

În sarcinile cu feți malformați gastrointestinal, alegerea nașterii pe cale vaginală sau prin operație cezariană este controversată și se face în funcție de complexitatea anomaliei gastrointestinale și a asocierii sau nu a unui sindrom malformativ și a suferinței fetale (Gupta et al., 2010; Lau et al., 2017; Soares et al., 2010). În omfalocel, dacă defectul abdominal nu este de mari dimensiuni și parenchimul hepatic rămâne intracorporeal, se poate tenta nașterea vaginală. Și în gastroschizis, modalitatea de naștere este dictată mai degrabă de mărimea defectului, asocierea de alte anomalii și suferință fetală, neexistând dovezi că nașterea prin operație cezariană ar îmbunătăți prognosticul sau ar reduce timpul de spitalizare și recuperare, cu reducerea complicațiilor post-intervenționale (Liang et al., 2013; Wataganara et al., 2017). De regulă, se optează pentru nașterea pe cale vaginală în momentul atingerii termenului de gestație, cu mențiunea că nașterea ar trebui să aibă loc în centre materno- fetale terțiare, capabile să asigure îngrijirea multidisciplinară necesară unui nou-născut malformat. Este necesară existența serviciului de neonatologie și terapie intensivă neonatală, cu serviciul de chirurgie pediatrică, cu cura chirurgicală promptă a anomaliei și terapie susținută post intervențională și de regulă, de durată. În cazul anomaliilor de travaliului sau debutului suferinței fetale în timpul travaliului, nașterea se încheie prin cezariană (Calisti et al., 2012; Poenaru et al., 1993; Wataganara et al., 2017). Se poate opta și pentru cezariana electivă, dacă circumferința abdominală fetală este mare în contextul malformației digestive, pentru a evita potențialele distocii.

II.11. MANAGEMENTUL POSTNATAL AL FEŢILOR CU MALFORMAŢII DIGESTIVE

Managementul postnatal al malformațiilor esofagiene este în exclusivitate chirurgical. Fără o rezolvare chirurgicală, nou-născutul cu atrezie esofagiană va muri prin lipsa aportului alimentar și prin pneumopatie de aspirație. Dar rezultatele intervențiilor chirurgicale depind de cunoașterea și recunoașterea bolii, de existența unei infrastructuri medico-chirurgicale pediatrice care să dispună de mijloace adecvate de diagnostic, tratament și supraveghere ulterioară la cel mai înalt nivel.

II.11.1. Condițiile de transport ale nou născutului cu atrezie esofagiană

Considerând că s-a pus diagnosticul de AE unui nou-născut într-o maternitate oarecare, departe de un centru de chirurgie pediatrică, pentru asigurarea transportului pacientului trebuie îndeplinite următoarele condiții:

- sondă esofagiană plasată chiar în fundul de sac esofagian, pentru aspirarea continuă a secrețiilor (o asistentă va însoți nou-născutul și va aspira secrețiile cu seringă, din 10 în 10 minute);
- nou-născutul va fi plasat într-un incubator (condiții de normotermie). Pentru a evita hipotermia nou-născutului, se va asigura în incubator o temperatură de 25 grade C;
- oxigenarea și umidifierea aerului din incubator;
- abord venos periferic pentru susținere volemică (se poate folosi doar ser fiziologic simplu)

II.11.2. Tratamentul chirurgical

Tactica chirurgicală preoperatorie este diferită la bolnavul cu AE cu FET față de cel cu AE pură (Hosseinpour & Ahmadi, 2017; Lau et al., 2017).

- **Atrezia esofagiană cu fistula esotraheală**

Prima decizie ce trebuie luată este dacă nou-născutul poate beneficia sau nu de o anastomoză primară. Se consideră că un nou-născut la termen, cu greutate normală la naștere, cu stabilitate hemodinamică, fără anomalii cardiace grave și fără afectare pulmonară semnificativă poate beneficia de tratament chirurgical în urgență, constând în ligatura fistulei esotraheale și anastomoză cap la cap a esofagului. Gastrostomia nu este necesară. Pacienții cu greutate normală la naștere, fără alte malformații asociate sau cu anomalii asociate "benigne" în cadrul VACTERL tolerează fără probleme anastomoză primară. Faure și colaboratorii definesc următoarele criterii pentru anastomoză primară (Faure & Krishnan, 2017): auscultație pulmonară normală, imagine radiologică pulmonară normală, absența malformațiilor cardiace nedefinite, presiunea parțială a oxigenului arterial >60 mmHg, în condițiile respirației fără mască sau intubație.

Tactica operatorie depinde de prezența sau absența fistulei esotraheale și distanța dintre cele două capete ale esofagului. Înlăturarea fistulei permite o ventilație corectă și previne lezarea epiteliului alveolar prin acțiunea sucului gastric. S-au descris următoarele procedee chirurgicale: toracotomie cu ligatura și secționarea fistulei și gastrostomie, urmată apoi de anastomoză esofagiană la distanță în timp. I se reproșează acestui procedeu necesitatea a două toracotomii (Verma et al., 2003), gastrostomie și plasarea unei cateter cu balon Fogarty pentru a obtura fistula. Cateterul se plasează fie prin laringotrahee, fie prin stomac (Raitio et al., 2016).

Prezența fistulei esotraheale trebuie precizată. Se poate apela la bronhoscopia, care ar trebui să vizualizeze fistula. Chiar dacă bronhoscopia nu găsește fistula, prezența ei trebuie bănuită. Se citează situații când nou-născuții cu abdomen opac la examen radiologic aveau atrezie esofagiană cu fistulă esotraheală dar fistula era obturată de un dop de mucus. Pe un studiu de 333 de pacienți cu atrezie

esofagiană, 34 au avut imagini radiologice de abdomen opac dar numai 24 au avut atrezie pură, 4 au avut atrezie cu fistulă esotraheală pe capătul proximal iar 5 au avut fistulă esotraheală obturată (Krishnan et al., 2016).

II.11.6. Tratamentul stenozei esofagiene

Stenozele membranoase, recunoscute la examenul endoscopic, beneficiază de dilatații. O ședință de dilatații este de obicei suficientă. Stenozele strânse, prin heterotopie traheobronșică sau fibroză focală nu pot beneficia decât de tratament chirurgical. În aceste situații dilatațiile sunt de obicei infructuoase, periculoase și pot fi la originea perforațiilor. Intervenția constă în rezecția zonei de esofag afectate cu restabilirea continuității prin anastomoză termino-terminală. Calea de abord este de obicei toracotomie dreaptă în spațiul IV sau V intercostal. Prin decolarea pleurei (abord extrapleural) se evidențiază esofagul în porțiunea sa inferioară, unde este localizată de obicei stenoza. Anastomoza după rezecție se face în plan total cu fire separate pe sondă tutore. În situația unei tracțiuni importante pe capătul distal, responsabilă de perturbarea arhitecturii cardiei ce ar putea induce RGE, se poate asocia o intervenție antireflux de tipul operației Nissen (Alexander et al., 1993; Sistonen et al., 2011; Sulkowski et al., 2014; Zani et al., 2014).

II.11.7. Tratamentul atreziilor duodenale

Tratamentul atreziilor duodenale este chirurgical. Cel mai utilizat procedeu pentru corecția atreziei sau stenozei duodenale ca și a pancreasului inelar este duodenoduodenostomia, care constă în incizia transversală a duodenului de o parte și de alta a obstacolului și anastomoza tranșelor într-un plan (tranșa inferioară de deasupra cu tranșa inferioară de sub obstacol și tranșa superioară de deasupra cu tranșa inferioară de sub obstacol), cu fire separate de material neresorbabil (Murshed et al., 1999). În 1977, Kimura a descris duodenoduodenostomia "în diamant", intervenție care ar permite reluarea mai rapidă a alimentației, externarea mai rapidă a pacientului și rezultate mai bune pe termen lung (Kshirsagar et al., 2011; Partridge & Hedrick, 2018). Alte procedee, cum ar fi duodenoduodenostomia asociată cu modelaj duodenal, imaginată de Aubrespy, sunt de domeniul trecutului (Piessen et al., 2006). De asemenea, intră în discuție și rezecția segmentară a duodenului proximal dilatat pentru a îmbunătăți peristaltica (Akçora & Eriş, 2010; Burgmeier & Schier, 2012; Kshirsagar et al., 2011).

II.11.8. Tratamentul atreziilor intestinale

Condiția necesară pentru succesul tratamentului atreziei intestinale o constituie un diagnostic precoce. Această condiție este realizată de cele mai multe ori. După diagnostic urmează o scurtă perioadă de pregătire preoperatorie în care sunt corectate tulburările hidroelectrolitice ale pacientului. Calea de abord recomandată este celiotomia mediană supra și subombilicală, ce permite și eventualele derivații digestive. Urmează ca operatorul să determine sediul obstacolului, să aprecieze starea mezenterului, să evalueze capitalul intestinal și să verifice permeabilitatea intestinului subadiacent. Gesturile chirurgicale propriu-zise, aplicabile în atrezia intestinală, sunt reprezentate de rezecție-anastomoză și derivații digestive (jejunostomie, ileotomie).

Rezecția și anastomoza restabilesc continuitatea digestivă prin sutura intestinului de o parte și de alta a atreziei. Nu este indicat a se aplica atunci când există o discrepantă importantă de calibru între ansa din amonte și cea din aval. Va exista întotdeauna un sacrificiu intestinal de partea ansei proximale. Restabilirea continuității digestive se face după ce s-a realizat o modelare a capătului proximal, prin rezecție în bizou la 45 de grade pe partea antimezostenică pe 5-6 cm lungime în amonte sau prin plicatură

endoluminală, procedee aplicate pentru diminuarea calibrului ansei proximale. (Azizi et al., 2010; Dicken et al., 2011; Kronfli et al., 2010; Li et al., 2012; Nusinovich et al., 2013; Wang et al., 2014). Sutura capetelor va fi efectuată cu fire separate din material nerezorabil 5.0 sau 6.0. Derivațiile digestive – jejunostomia sau ileostomia – vor fi efectuate la decizia chirurgului, dacă există peritonită ce poate compromite viabilitatea unei anastomoze sau dacă starea pacientului nu permite anastomoza directă și măsurile de reanimare postoperatorie au șanse să îmbunătățească statusul general (Azizi et al., 2010; Dicken et al., 2011; Kronfli et al., 2010; Li et al., 2012; Nusinovich et al., 2013; Wang et al., 2014). Situații particulare sunt generate de atreziile intestinale multiple și sindromul “apple-peel” (tipurile IV și IIIb), situații în care chirurgul poate opta pentru anastomoze multiple sau derivații externe în funcție de experiența personală. Alte situații particulare sunt asocierea dintre atrezia intestinală și gastroschizis și asocierea atrezie intestinală și mucoviscidoză. Intestinul subțire și mezenterul sunt afectate în laparoshizis, motiv pentru care anastomoza directă este contraindicată. Se impune derivația digestivă deasupra obstacolului (Dalla Vecchia et al., 1998).

II.11.9. Tratamentul atreziei colice

Există două opțiuni terapeutice: rezecția primară a unei porțiuni a capătului proximal cu modelare și anastomoză terminoterminală sau colostomie ca prim gest, urmată de anastomoză terminoterminală la distanță de câteva luni (Janik et al., 1997). Se consideră că atrezia plasată proximal de unghiul splenic al colonului beneficiază de anastomoză primară iar atrezia plasată distal de unghiul splenic va fi tratată inițial cu colostomie și refacerea ulterioară a continuității colonului (Burjonrappa et al., 2011; Hsu et al., 2010; Juang & Snyder, 2012; Li et al., 2012; Mirza et al., 2012; Morris et al., 2016; Subbarayan et al., 2015; Turner et al., 2018). De asemenea, se preferă tratamentul secvențial în cazurile de atrezie colică și leziuni particulare (peritonită, malformații congenitale ale peretelui anterior al abdomenului, perforații). Pe de altă parte, există autori care pledează pentru tratamentul într-un singur timp operator, neobservându-se complicații și mortalitate mai ridicate decât în prima variantă.

II.11.10. Tratamentul malrotației intestinului

Tratamentul malrotației și al viciilor de acolare este chirurgical. De obicei, chirurgul se află în fața unui abdomen acut. Se practică laparotomie mediană supraombilicală ce va permite un acces larg. Deoarece, după deschiderea peritoneului, aspectul inițial este înșelător, mai ales dacă este prezent volvulusul, este necesară eviscerarea anșelor în întregime pentru a fi examinate. Se încearcă restituirea anatomiei normale sau cel puțin plasarea duodenului și anșelor subțiri la dreapta și a colonului la stânga liniei mediane. După ce intestinul este eviscerat se cercetează prezența bridelor Ladd care traversează cu o direcție de la cec spre peritoneul parietal posterior. Rezultatele postoperatorii sunt bune, cu excepția cazurilor când se operează volvulus total de intestin subțire pe malrotație. Ocluzia este cea mai frecventă complicație postoperatorie. Aproximativ jumătate din copiii operați pentru malrotație pot face ocluzie postoperatorie prin bride. Această complicație poate fi evitată practicându-se o intervenție cu gesturi blânde, fără a produce sângerări și fără a manevra excesiv ansele intestinale (Varetti et al., 2013; Yilmaz et al., 2012).

II.11.11. Tratamentul malformațiilor anorectale

Este chirurgical și a constituit o temă extrem de largă de discuții de-a lungul timpului. S-au descris multe tehnici operatorii. Este principiul promovat de Stephens, ce consideră chinga puborectală ca fiind cheia ce asigură continența. Din 1982, Pena și de Vries au introdus o tehnică nouă, cu un abord posterior

de la vârful coccisului la perineu, atacând întregul complex muscular și fundul de sac rectal pe cale strict mediană, refăcând musculatura în jurul rectului racordat la perineu. Tehnica a fost folosită pentru toate formele de malformații ano-rectale, de la cele mai simple la cele mai complexe (Bischoff et al., 2013; Iwai & Fumino, 2013; Rintala & Pakarinen, 2010).

II.11.12. Tratamentul ileusului meconial

A. *Non-chirurgical*

Până prin anii 70 ai secolului nostru, deși se încercase administrarea per os, intraoperator sau prin clismă a diverși agenți solubilizanți, tratamentul ileusului meconial a rămas chirurgical în exclusivitate. În 1969, Noblett a descris folosirea cu succes a clismei cu substanța de contrast hipertonică (Gastrografin) la 4 nou-născuții cu ileus meconial necomplicat (Conforti & Bagolan, 2018; Haiden et al., 2012; H. Y. Kim et al., 2015)

Chirurgical

Se adresează pacienților cu forme necomplicate de ileus meconial și la care tratamentul non-operator a eșuat, pacienților cu forme complicate de ileus meconial (atrezie intestinală, volvulus, perforație, peritonită meconială, necroză de ansă sau combinații de astfel de eventualități). Scopul intervenției este să înlăture obstrucția ileo-colică intraluminală fie prin evacuarea meconiului aderent, fie prin rezecția porțiunii de intestin ocupate de meconiul vâscos, imposibil de detașat.

Există mai multe tehnici (Fecteau, 2004; Karimi et al., 2011; Takacs et al., 2014):

a) **Enterotomia și irigația** – constă în deschiderea ansei în zona obstacolului și injectarea unei substanțe de tip Gastrografin, N-acetyl cisteină 2-4% sau enzime pancreatice care să mobilizeze meconiul aderent spre colon și apoi să fie evacuat, eliberând lumenul intestinal. Trebuie avută în vedere manevrarea cu blândețe a anelor pentru a nu se produce depolisări (este interzisă „mulgerea” ansei pentru o mobilizare fermă a meconiului). Se poate lăsa pe locul enterotomiei un tub în „T” care se fixează la peretele abdominal pentru evacuarea meconiului și pentru injectarea substanței solubilizante. Tubul se menține 14 zile, apoi se suprimă, nefiind necesară închiderea chirurgicală a enterotomiei. În același mod, se poate plasa cecostomia prin intermediul apendicelui pe care se practică irigații.

b) **Rezecția ansei dilatate și plasarea unei ileostomii**. Gross, în 1953, a procedat la solidarizarea celor două anse, eferentă și aferentă, la rezecția ansei dilatate extraabdominal și la plasarea unei pense pe peretele comun al celor două anse, astfel că enterostomia avea un singur lumen. Bishop și Koop, în 1957, au practicat o ileostomie terminală scoțând la perete capătul distal (după rezecție) al ileonului, în acesta implantând termino-lateral capătul proximal al ileonului. În 1961, Santulli a imaginat o ileostomie proximală, astfel că, după rezecția porțiunii de ileon cu meconiu aderent, scoate la perete ansa proximală în care deschide termino-lateral capătul ansei distale. Ambele tipuri de ileostomie, Bishop-koop și Santulli, permit evacuarea meconiului și irigații cu substanțe solubilizante.

c) **Rezecția ansei dilatate și anastomoza directă între cele două capete**, preconizată de Gross și Noblett. Rezecția trebuie să fie cât mai economică pentru a împiedica apariția sindromului de intestin scurt.

La cazurile de ileus meconial complicat, peritonită meconială, volvulus, atrezie, chirurgul poate opta pentru orice tehnică de rezecție și ileostomie sau anastomoză directă. Este important de știut că în cazurile cu peritonită, anastomoza directă este contraindicată.

II.11.13. Tratamentul stenozei hipertrofice de pilor

Tratamentul stenozei hipertrofice de pilor poate fi de două feluri: chirurgical și medicamentos. Tratamentul nonchirurgical, sau medicamentos, constă în administrarea agenților cu acțiune spasmolitică, reprezentați de atropină sau scopolamină. De asemenea, este imperios necesar să se asigure nutriție parenterală. Ulterior, se va relua treptat alimentația enterală, conferind o grijă sporită pentru cantitatea de hrană introdusă. Tratamentul conservator rareori dă rezultate satisfăcătoare, motiv pentru care s-a renunțat la acest tip de terapie pentru tratamentul stenozei hipertrofice a pilorului. În prezent, cel mai utilizat și unanim acceptat este tratamentul chirurgical. Acesta presupune realizarea piloromiotomiei extramucoase Frédet- Ramstedt-Weber (Kulungowski, 2018; Nakayama, 2020), iar rezultatele obținute sunt de cele mai multe ori satisfăcătoare, fără a fi soldate cu complicații în perioada postoperatorie. Intervenția chirurgicală constă în efectuarea unei piloromiotomii extramucoase, efectuată printr-o incizie transversală de aproximativ 3-4 cm, și localizată la nivelul cadranelui drept superior al abdomenului, la jumătatea distanței costo-ombilicale. Se va identifica zona de interes, apoi oliva pilorică va fi luxată la nivelul plăgii operatorii, printr-o mișcare de tracțiune efectuată cu blândețe pe epiploon și stomac. Ulterior, chirurgical o va fixa între indice și police, cu ajutorului unei comprese moi, și va efectua o incizie în zona avasculară a pilorului, și anume pe marginea sa anterosuperioară, pe care o va prelungi 5-10 mm către antrul piloric. Se vor diseca apoi straturile musculare ale pilorului, până când se observă protruzia mucoasei pilorice în plagă. Trebuie acordată o atenție deosebită capătului distal al inciziei, acesta reprezentând locul de repliere al mucoasei duodenale, unde ea poate fi traumatizată cu ușurință. În cazul în care se produce acest incident, se va observa exteriorizarea de bule gazoase sau de conținut enteric, însă poate fi ușor rezolvată prin sutură, și drenaj naso-gastric în perioada postoperatorie, precum și administrare profilactică de antibioterapie. În final, se va verifica rigurozitatea hemostazei și se planurile se vor închide anatomic (Nakayama, 2020; Oomen et al., 2012; Peters et al., 2014; Taylor et al., 2013). Mortalitatea asociată intervenției chirurgicale atinge 0,4% datorată fiind de cele mai multe ori de alte anomalii congenitale concomitente, iar morbiditatea nu depășește 10%.



PARTEA SPECIALĂ

CAPITOLUL III. OBIECTIVELE ŞI PREMISELE CERCETĂRII

În acest studiu îmi propun să ilustrez date privind incidenţa reală a malformaţiilor de tub digestiv înregistrată în Spitalul Clinic de Obstetrică şi Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea" Braşov. De asemenea îmi propun să stabilesc principalii factorii de risc pentru acest tip de anomalii congenitale, să descriu o conduită obstetricală a acestor cazuri, să aduc în prim-plan prognosticul acestor nou-născuţi în funcţie de diferite variabile şi să analizez utilitatea unor markeri ecografici în diagnosticul precoce. La final, voi compara rezultatele obţinute cu datele publicate în literatura de specialitate până la momentul actual.

Scopul acestei teze de doctorat este de a iniţia un program de depistare şi monitorizare a gravidelor cu feţi suferind de malformaţii congenitale de tub digestiv pentru a putea optimiza managementul ulterior al sarcinii şi naşterii, în vederea îmbunătăţirii prognosticului fetal.

Dintre obiectivele specifice ale acestei lucrări, sunt de menţionat următoarele: analiza datelor epidemiologice ale malformaţiilor de tub digestiv superior şi inferior, urmată de corelarea acestora cu factorii demografici materni, statutul socio-economic, gradul de dispensarizare a sarcinilor din punct de vedere obstetrical, modalitatea de management a sarcinilor, momentul stabilirii diagnosticului şi datele fetale obţinute postpartum, stabilirea posibilităţilor optime de screening şi elementele necesare pentru diagnosticul antenatal cât mai precoce al acestor malformaţii, evidenţierea unor corelaţii între prognosticul copiilor afectaţi şi o serie de variabile independente precum parametrii ecografici necesari pentru diagnosticarea acestor anomalii, vârsta gestaţională la momentul stabilirii diagnosticului şi la naştere, greutatea fetală la naştere, scorul APGAR la naştere.

Pentru îndeplinirea scopului şi obiectivelor specifice ale acestei teze, am urmărit următoarele: incidenţa malformaţiilor de tub digestiv superior şi inferior, incidenţa acestei categorii de anomalii congenitale în funcţie de o serie de parametrii materni (vârsta maternă, mediu de provenienţă, nivel educaţional, istoric obstetrical, grad de dispensarizare a sarcinii) şi fetalii (greutate la naştere, sex, scor APGAR, rangul naşterii, tipul de complicaţie în funcţie de topografia malformaţiei de tip digestiv), evaluarea sensibilităţii şi specificităţii parametrilor ultrasonografici pentru detecţia acestor malformaţii.

CAPITOLUL IV. METODOLOGIA DE CERCETARE

Cercetarea s-a realizat în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică şi Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea" Braşov. Aceasta este bazată pe două tipuri de studii: un studiu retrospectiv, care s-a desfăşurat pe o perioadă de 10 ani (01.01.2009-31.12.2018) şi care a continuat cu un studiu prospectiv, efectuat timp de 5 ani (01.01.2014-31.12.2018). Obiectivul principal al acestor cercetări a constat în primul rând în stabilirea unor pattern-uri comune de apariţie şi evoluţie a acestor malformaţii de tub digestiv, pentru a putea apoi stabili unui algoritm de diagnostic care să permită detecţia precoce a acestor anomalii fetale, în vederea îmbunătăţirii prognosticului bolii.

În vederea realizării studiului prospectiv, a fost necesară urmărirea ultrasonografică, în dinamică, a feţilor selectaţi pentru includerea în unul dintre cele trei loturi de studiu, după cum urmează: feţi cu atrezie esofagiană, feţi cu atrezie duodenală şi feţi cu atrezie anorectală. Examinarea ecografică a fost realizată utilizând un ecograf Voluson E8 (GE Healthcare), disponibil în secţia de Medicină materno-fetală din cadrul spitalului în care mi-am desfăşurat studiul. Modul în care am realizat măsurătorile ecografice pentru studiul prospectiv este descris în detaliu în capitolul : Studiu morfometric al tubul digestiv.

IV.1. Loturi de studiu

În acest studiu am inclus un număr de 94 cazuri diagnosticate cu malformații de tub digestiv superior și inferior, în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea" Braşov.

Sarcinile cu feți diagnosticate cu malformații la care a survenit avortul spontan înainte de 24 de săptămâni de sarcină și cazurile care au fost redirectionate din motive medicale sau personale (la cererea părinților) către alte centre specializate, au fost excluse din studiu. Datele necesare realizării acestei teze au fost extrase din foile de observație clinică ale mamelor și ale nou-născuților, din registrele de naștere, din fișele de terapie intensivă, din buletinele de examinare imagistică, rezultatele examinărilor morfologice și din protocoalele de necropsie.

Datele au fost analizate diferențiat pentru rezultatele obținute, fiind comparate cu datele din literatura de specialitate. Astfel, studiul este bazat pe analiza a trei loturi de pacienți împărțiți în funcție de patologie, după cum urmează:

- malformații tub digestiv superior – (23 cazuri atrezie esofagiană, 29 cazuri atrezie intestinală)
- malformații tub digestiv inferior - (22 cazuri atrezie ano-rectală)
- alte malformații de tub digestiv – 20 cazuri

IV.2. Selectarea și prelucrarea datelor

IV.2.1. Alcătuirea bazei de date

În vederea realizării studiului retrospectiv, datele au fost preluate din condicile de naștere și din foile de observație ale gravidelor, urmând apoi să fie introduse într-o bază de date realizată cu ajutorul programului Microsoft Excel.

Pentru alcătuirea bazei de date au fost urmăriti următorii parametrii pentru fiecare caz în parte: date despre mamă: vârsta mamei, nivelul educațional, numărul sarcinilor și nașterilor care au precedat nașterea copilului cu una dintre malformațiile congenitale studiate, perioada prenatală: diagnosticul prenatal, gradul de dispensarizare a sarcinii, vârsta gestațională la care a fost stabilit diagnosticul de malformație de tub digestiv, ecografiile efectuate și parametrii urmăriti în cazul fiecărui tip de anomalie: circumferința abdominală, circumferința stomacului, prezența/absența stomacului, indexul de lichid amniotic, dilatația esofagului distal, distanța trahee-esofag, circumferința duodenului, semnul double-bubble, circumferința colonului în diferite zone, prezența canalului anal și a anusului, prezența imaginilor hiperecogene intra-intestinal, prezența complexului muscular perianal, perioada neonatală: vârsta gestațională la care s-a produs nașterea, greutatea la naștere, raportul circumferința stomacului/circumferința abdominală la naștere, raportul circumferința stomacului/circumferința duodenului la naștere

IV.2.2. Prelucrarea grafică a datelor și corelații statistice

Prelucrarea statistică și grafică a datelor utilizate în vederea realizării studiului retrospectiv din perioada 1 ianuarie 2009 -31 decembrie 2018 și respectiv cel prospectiv din perioada 1 ianuarie 2014-31 decembrie 2018 a fost efectuată cu ajutorul programelor Microsoft Excel, STATA și Medcalc. Rezultatele obținute au fost redate ca variabile. Apoi au fost realizate corelații pentru tipurile de variabile obținute prin analiză utilizând Medcalc și STATA. Pentru realizarea de corelații între variabile cu distribuție gaussiană și, respectiv, non-gaussiană, s-a utilizat testul Spearman rho și coeficientul de corelație Pearson. Analiza multivariată s-a realizat cu ajutorul regresiei logistice sau regresiei liniare, pentru a afla astfel rolul pe care anumite covariabile l-ar putea avea asupra variabilelor țintă. S-au considerat ca fiind

semnificative statistic ipotezele la care s-a obţinut un p mai mic de 0.05. Programul Medcalc are capacitatea de a returna coeficientul de corelaţie dintre două variabile în contextul unui nivel de semnificaţie statistic, definit printr-o valoare $p < 0.01$.

Am analizat de asemenea şi curbele ROC (Receiver Operating Characteristic) pentru fiecare lot în parte. Curba ROC reprezintă o curbă bidimensională, care este utilizată în vederea măsurării eficienţei unui model, tradusă prin specificitate şi sensibilitate. AUC (aria de sub curbă) am utilizat-o pentru a indica modelul de precizie al prognosticului fetal nefavorabil, iar valorile sale sunt cuprinse între următoarele intervale: >0.9 = model excelent, $0.8-0.9$ = model foarte bun, $0.7-0.8$ = model bun, $0.6-0.7$ = model intermediar (corect), <0.6 modelul este respins.

IV.3. Măsuri prevăzute pentru respectarea normelor de bioetică şi deontologie a cercetării

Pe perioada studiului prospectiv, s-au respectat normele de bioetică şi deontologie a cercetării ştiinţifice, părinţii feţilor cu anomalii congenitale semnând un acord în prezenţa medicului obstetrician, de a folosi imaginile ecografice în realizarea acestei teze de doctorat.

În studiul de faţă nu am utilizat date explicite despre pacienţi care le-ar putea dezvălui identitatea, numărul foilor de observaţie şi nici alte date personale de identificare.

Datele utilizate pentru a realiza analiza statistică au fost extrase din foile de observaţie ale pacientelor internate în Maternitatea Braşov în perioada 2009-2018 şi ale copiilor acestora.

CAPITOLUL V. REZULTATE

V.1. Studiul I: Cercetare privind incidența malformațiilor congenitale în Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea", Braşov, în perioada 2009-2018

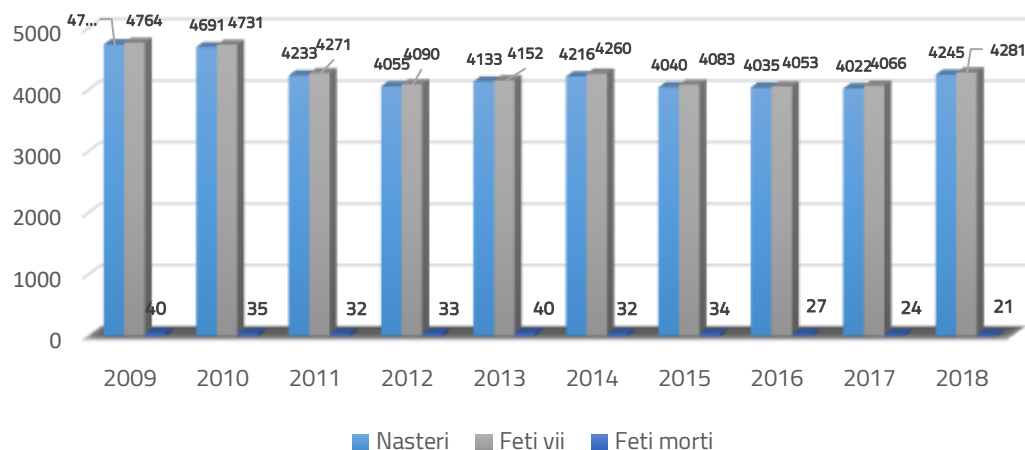
Malformațiile congenitale sunt definite ca totalitatea anomaliilor de dezvoltare structurală cu efecte negative medicale, chirurgicale, psihologice și sociale, precum și dereglarea ireversibilă a unei funcții asociată cu o anomalie structurală internă sau externă diagnosticabilă prezentă la naștere. Diagnosticul precoce pre și postnatal reprezintă standardul actual în reducerea mortalității neonatale facilitând abordarea terapeutică ulterioară adecvată.

V.1.1. Particularități epidemiologice ale malformațiilor congenitale la nou născuții din cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie Braşov

Pe parcursul celor 10 ani de studiu (2009-2018) au fost înregistrate un număr total de 42407 nașteri cu născuți vii și 318 morți născuți. Diferența dintre numărul de nașteri și numărul nou-născuților vii, se datorează faptului că în decursul anilor studiați au existat și sarcini multiple.

Numărul nou născuților decedați a urmat un trend descrescător în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrica Ginecologie Braşov, în primul rând datorită creșterii numărului de consultații efectuate pentru dispensarizarea sarcinilor în județul Braşov, astfel putându-se identifica o malformație incompatibilă cu viață încă din trimestrele 1 și 2 de sarcină, fapt ce a condus la numărul mai crescut de avorturi terapeutice.

Figura V. 1. Distribuția nașterilor, a nou născuților vii și a nou născuților morți în perioada de studiu



V.1.2. Prevalența cazurilor diagnosticate cu malformații congenitale din lotul de studiu

În perioada 2009-2018 a fost înregistrate un număr total de 42407 nașteri, soldate cu 42751 nou născuți, dintre care 10.81% (4655 cazuri) au fost diagnosticați cu malformații congenitale de diferite tipuri și grade de severitate, antenatal sau postnatal.

În Fig.V.2. se poate observa incidența malformațiilor congenitale la nou născuții din cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea" Braşov în perioada de studiu.

În ceea ce privește distribuția malformațiilor în funcție de fiecare an de studiu, incidența cea mai mare a nou-născuților cu malformații congenitale a fost în anul 2009, când s-a înregistrat și cel mai mare

număr de naşteri (4804 nou-născuţi şi 771 malformaţii congenitale), iar incidenţa cea mai scăzută a fost identificată în anul 2014 (4292 nou-născuţi şi 229 cu malformaţii congenitale).

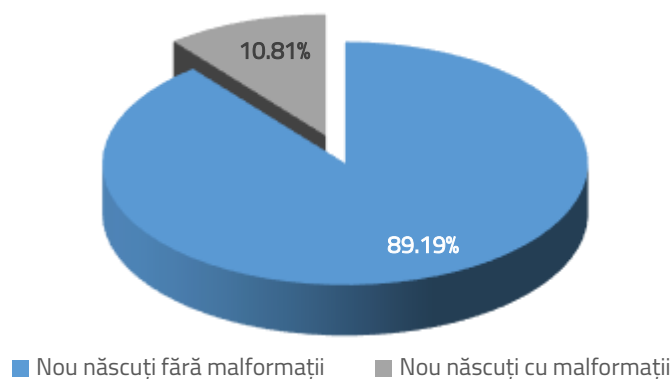


Figura V. 2. Incidenţa malformaţiilor congenitale la nou născuţii din perioada 2009-2018

V.1.4. Repartiţia în funcţie de mediu de provenienţă al gravidelor din lotul studiat în perioada 2009-2018

Urmărind structura lotului pe medii de provenienţă, se constată că 1650 dintre gravidele incluse în studiu (35.45%) au provenit din mediul urban şi 3005 (64.55%) din mediul rural. Analiza diferenţiată pe ani conduce la observaţia că nu se constată diferenţe semnificative statistic ($z = 1409,99$, $p = 0.001 < 0.05$) între cei 10 ani în privinţa structurii lotului pe medii de provenienţă.

Astfel, majoritatea cazurilor au provenit din mediul rural – cu un maxim înregistrat în anul 2009 – 523 cazuri, observându-se pe parcursul anilor de studiu menţinerea procentului cazurilor din mediul rural, probabil datorită migrării populaţiei din mediul urban şi consultului prenatal deficitar în mediul rural (Fig.V.7.)

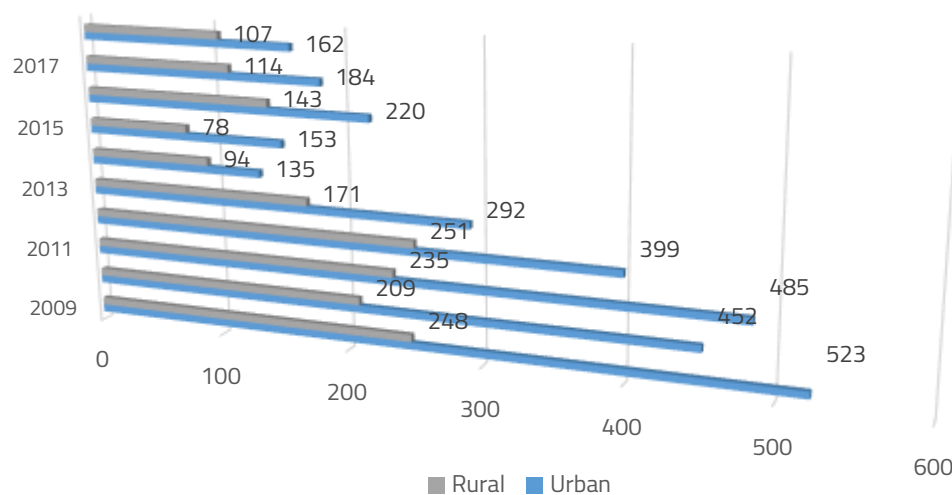


Figura V. 3. Distribuţia comparativă a mediului de provenienţă al gravidelor în funcţie de anul de studiu

V.1.5. Analiza repartiţiei în relaţie cu vârsta maternă, vârsta gestaţională şi greutatea la naştere

Vârsta maternă a fost cuprinsă între 15 şi 43 ani cu o medie de 26.9 ani. Este cunoscut faptul că riscul de anomalii cromozomiale este influenţat puternic de vârsta gravidei, situându-se la o valoare de

1/526 la 20 ani și crescând la peste 1/21 la vârste peste 45 ani. Potrivit graficului reprezentat în **Fig.V.8.**, distribuția datelor nu este gaussiană, curba fiind deviată către stânga, cu o deviație standard de 6.5224.

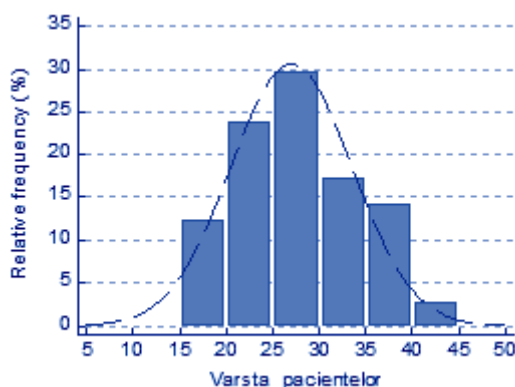


Figura V. 4. Reprezentarea grafică a cazurilor diagnosticate cu malformații congenitale în funcție de vârsta pacienților

Unul din parametrii utilizați în cadrul studiului retrospectiv a fost vârsta gestațională la care s-a produs nașterea feților cu malformații congenitale.

În cei 10 ani de studiu, pe lângă cele 4655 de cazuri de malformații înregistrate, în 218 cazuri, sarcina s-a terminat prin avort spontan sau indus pentru malformații grave incompatibile cu supraviețuirea. În 29 cazuri s-a practicat avort terapeutic în trimestrul I iar indicația cea mai frecventă a fost vizualizarea ecografică a unei translucențe nucale peste percentila 95, urmată de amniocenteza cu rezultate patologice. Într-un număr de 189 cazuri s-a practicat încetarea medicamentoasă a cursului sarcinii, după săptămâna a 16-a datorită unor malformații cu un prognostic foarte grav sau incompatibile cu supraviețuirea. Am dorit de asemenea să subliniez și perioada în care a avut loc nașterea în funcție de vârsta gestațională, cunoscându-se faptul că o naștere prematură poate avea consecințe majore asupra nou-născutului. În **Figura V.10.** se poate observa că 6.56% din nașteri au avut loc la vârste gestaționale extreme, și anume între 24 și 27 săptămâni și 6 zile, 35.16% având loc în intervalul 32-36 săptămâni și 6 zile. Atitudinea terapeutică a medicilor neonatologi, precum și prognosticul nou-născuților a fost influențat de vârsta gestațională la care a survenit nașterea feților cu diferite malformații congenitale.

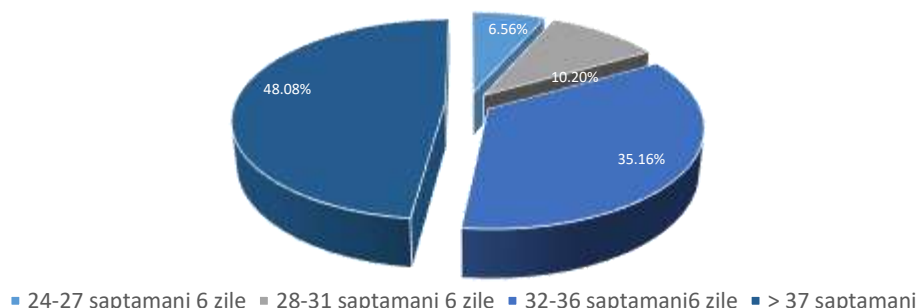


Figura V. 5. Repartiția grafică a nou-născuților cu malformații congenitale în funcție de vârsta gestațională la naștere

V.1.6. Analiza malformațiilor în funcție de tipul anomaliei congenitale

În ceea ce privește numărul și tipul malformațiilor congenitale identificate la nou-născuții internați în Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea" Braşov, în **Figura V.13.** este redată grafic clasificarea acestora. După cum se poate observa, ponderea cea mai mare de malformații

congenitale se înregistrează în categoria malformațiilor sistemului osteo-articular și muscular (3346 cazuri), urmate în topul anomaliilor congenitale de malformațiile organelor genitale (292 cazuri), malformațiile aparatului cardiovascular (240 de cazuri) și malformațiile congenitale nespecificate (320 de cazuri). Cele mai puține cazuri s-au înregistrat în sfera aparatului respirator, ce au înregistrat un număr de 30 de nou-născuți afectați.

În perioada studiului retrospectiv , am identificat un număr de 94 malformații de tub digestiv (2.02%).

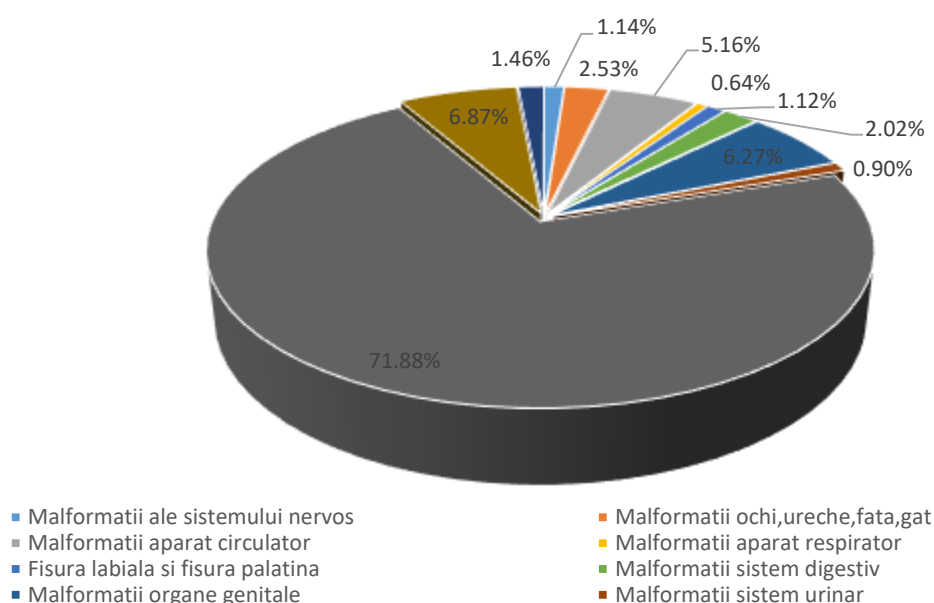


Figura V. 6. Incidența malformațiilor congenitale clasificate pe aparate și sisteme înregistrate în perioada 2009-2018

Anomaliile cromozomiale au fost alt parametru luat în calcul în această lucrare. Cele mai comune anomalii cromozomiale observate au fost trisomiile 21 (sindromul Down), 18 (sindromul Edwards) și 13 (sindrom Patau). În cadrul sindroamelor genetice s-au observat diferențe între cei 10 ani în privința structurii lotului. Un maxim al numărului de malformații s-a înregistrat în anul 2012 și 2014 (11 cazuri). Cel mai mic număr de cazuri s-a înregistrat în 2018 (2 cazuri), cel mai probabil datorită disponibilității investigațiilor genetice atât pentru medicul obstetrician, cât și pentru gravidă.

În ceea ce privește decesele neonatale datorită malformațiilor congenitale, am putut observa că cei mai mulți nou-născuți decedați au avut malformații ale aparatului cardiovascular (5.49%), malformațiile SNC, cele genetice și cele aparatului respirator având incidență apropiată (2.60%, 2.31% respectiv 2.89%) .

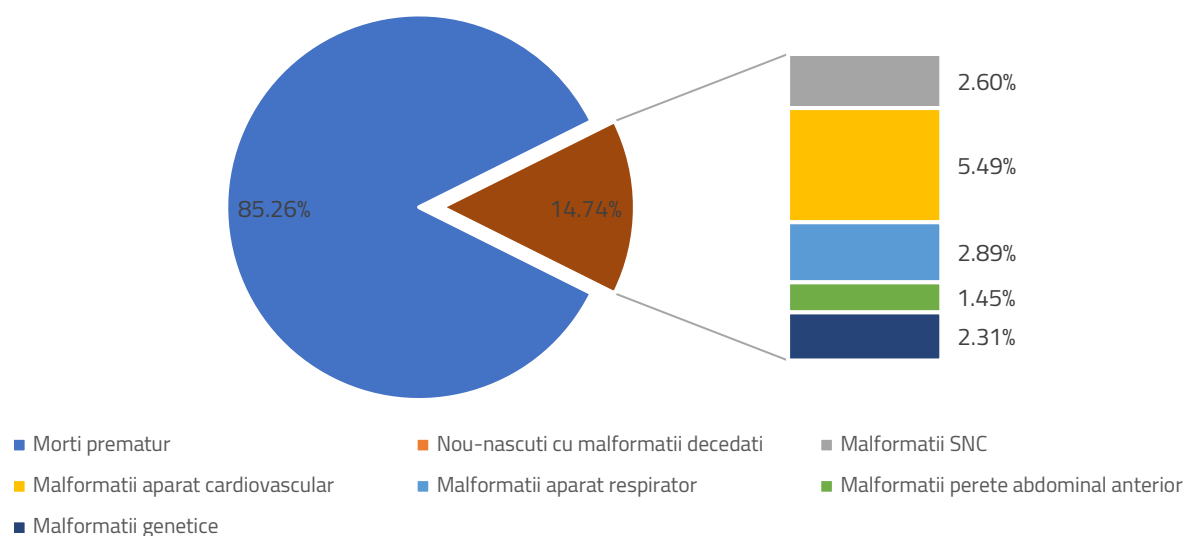


Figura V. 7. Reprezentarea grafică a cauzelor de deces a nou-născuților cu malformații congenitale

Diagnosticul precoce pre- și postnatal reprezintă standardul actual în reducerea mortalității neonatale facilitând abordarea terapeutică ulterioară adecvată. Examenul ecografic poate aduce date importante despre anatomia fetală însă părinții trebuie avertizați despre scopul și limitele acestui tip de investigație. În cazul malformațiilor letale sau severe, ei pot opta între continuarea sau întreruperea sarcinii. Diagnosticul ecografic precoce le permite transferul într-un centru terțiar de îngrijire medicală care să asigure un tratament medical și chirurgical adecvat al nou-născutului. Examenul ecografic trebuie să fie efectuat de rutină în cadrul consultației prenatale deoarece permite diagnosticarea precoce a malformațiilor și oferă atât familiei cât și medicilor timp suficient pentru luarea unei decizii terapeutice informate.

Studiul V.2: Incidenţa malformaţiilor digestive congenitale în Spitalul Clinic de Obstetrică şi Ginecologie Dr.I.A.Sbârcea Braşov în perioada 2009-2018

Am efectuat un studiu retrospectiv pe o perioadă de 10 ani ce a cuprins un număr de 94 cazuri diagnosticate cu malformaţii digestive congenitale. Parametrii urmăriţi au fost: incidenţa malformaţiilor, repartitia pe sexe şi mediul de provenienţă, vârsta mamei, antecedentele şi factorii de risc materni, vârsta gestaţională şi greutatea la naştere, sensibilitatea ecografiei ca metodă de diagnostic antenatal. Am considerat un parametru important şi momentul luării în evidenţă de către medicul de familie şi mai ales de către medicul specialist. Am investigat modul de finalizarea a sarcinilor diagnosticate cu anomalii digestive congenitale şi starea la externare.

Lotul a fost împărţit în :

- malformaţii de tub digestiv superior (23 cazuri de atrezie esofagiană şi 29 cazuri de atrezie de intestin subţire)
- malformaţii de tub digestiv inferior (22 cazuri de malformaţii anorectale)
- alte malformaţii de tub digestiv (3 cazuri de atrezie biliară, 3 cazuri cu pancreas inelar, 6 cazuri de boală Hirschprung, 2 caz de duplicaţie gastrică, 2 caz de duplicaţie esofagiană , 4 cazuri cu diverticul Meckel)- total 20 de cazuri

Toate datele au fost introduse într-o bază de date realizată în acest scop cu programul Excel. Prelucrarea statistică şi grafică a datelor a fost efectuată cu programul MedCalc, STATA şi MS Excel.

V.2.1. Distribuţia anomaliilor congenitale de tub digestiv în funcţie de vârsta mamei

În ceea ce priveşte vârsta părinţilor, am evaluat vârsta mamei în fiecare din cele 3 loturi de studiu, şi am realizat comparaţii între rezultatele obţinute. În cazul mamelor ce au dat naştere unui făt cu atrezie esofagiană, am putut observa că limitele de vârstă ale gravidelor incluse în studiu au fost de 18 respectiv 35 de ani. Media de vârstă maternă a fost de 26.30 ani, în timp ce mediana a fost 27. După cum reiese din figura de mai sus, cele mai multe gravide dintre cele ce au dat naştere unui copil cu atrezie esofagiană au avut vârste cuprinse în quartila a 2-a şi nu au fost înregistrate vârste aberante care să influenţeze negativ valoarea statistică a studiului.

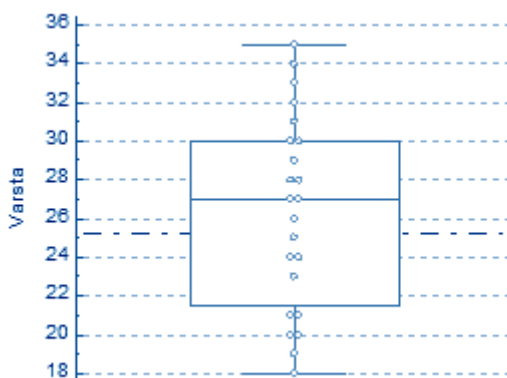


Figura V. 8. Reprezentarea grafică a nou-născuţilor cu atrezie esofagiană în funcţie de vârsta mamei

În ceea ce priveşte vârsta mamelor ce au născut un făt cu atrezie intestinală, se poate observa în tabelul de mai jos ca vârsta minimă a fost 16 ani, cea maximă 41 ani, cu o medie de 25,4 ani.

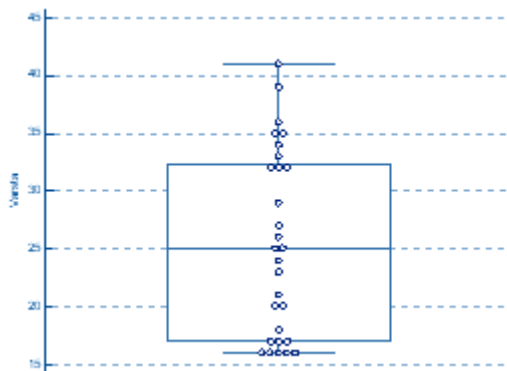


Figura V. 9. Reprezentarea grafică a nou-născuţilor cu atrezie intestinală în funcţie de vârsta mamei
Pentru cele 22 de cazuri cu atrezie anorectală, vârstele mamelor au fost cuprinse în intervalul 15- 41 de ani, media de vârstă fiind de 25,3 ani, iar mediana de 23 de ani.

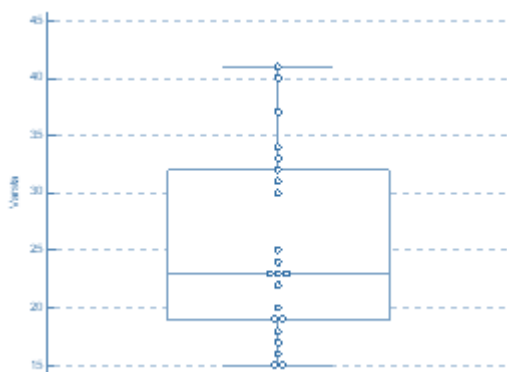


Figura V. 10. Reprezentarea grafică a cazurilor cu atrezie anorectală în funcţie de vârsta mamei
V.2.4. Distribuţia cazurilor cu anomalii congenitale de tub digestiv în funcţie de vârsta gestaţională la naştere

Vârsta gestaţională la care a avut loc naşterea în cazul feţilor cu atrezie esofagiană a variat între 26 si 36 săptămâni de gestaţie, cu o mediană la 35 săptămâni. Vârsta gestaţională la naştere este importanta atât din punct de vedere al atitudinii terapeutice a neonatologului, cât şi datorită prognosticului, care este mai slab cu cât vârsta gestaţională este mai mică, cât şi a resurselor necesare planului terapeutic necesar pentru aceşti pacienţi. **Figura V.31.** prezintă grafic vârsta gestaţională a nou-născuţilor cu atrezie esofagiană, putându-se observa ca majoritatea s-au încadrat între quartilele Q1 şi Q2, şi anume între 31-35 săptămâni de gestaţie.

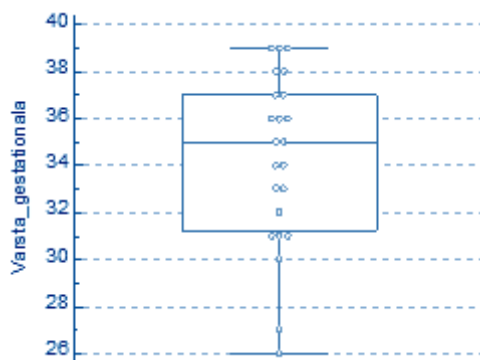


Figura V. 11. Reprezentarea grafică a nou-născuţilor cu atrezie esofagiană în funcţie de vârsta gestaţională

Bebeluşii cu atrezie intestinală, comparativ cu cei cu atrezie esofagiană, au fost născuţi în intervalul 29-40 de săptămâni gestaţionale, cu o medie la 35,4 săptămâni, ce se situează sub mediana grupului.

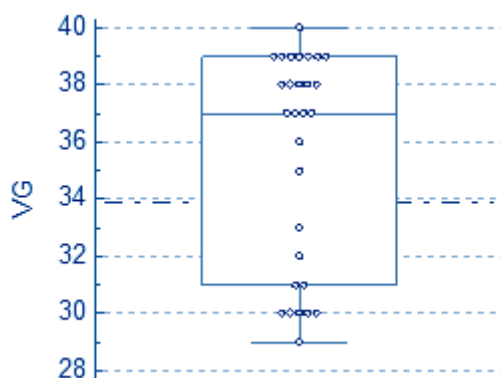


Figura V. 12. Histograma reprezentând vârsta gestaţională la naştere a feţilor cu atrezie intestinală

În această cohortă, putem observa două peak-uri corespunzătoare vârstelor gestaţionale de 31 respectiv 39 de săptămâni, cu o predominanţă certă a cazurilor născute la termen (peste 40% frecvenţa relativă)

În cel de-al treilea lot de studiu, ce include nou-născuţii cu atrezie ano-rectală, vârstele gestaţionale la naştere au variat între 28 şi 40 de săptămâni de gestaţie, cu o medie la 35,6 săptămâni, valoare ce se situează sub mediana lotului după cum se poate observa şi în tabelul de mai jos.

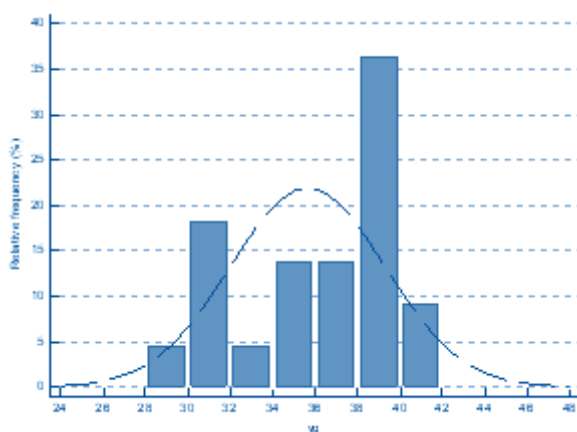


Figura V. 13. Histograma reprezentând vârsta gestaţională a nou-născuţilor cu atrezie anorectală

V.2.8. Distribuţia nou-născuţilor cu malformaţii de tub digestiv în funcţie de genul nou-născutului

În cazul nou-născuţilor cu atrezie esofagiană, se poate observa în figura de mai jos că procentul nou-născuţilor de sex masculin (56.52%) a fost mai mare decât cel al feţilor de sex feminin (43.38%), neavând însă semnificaţie statistică.

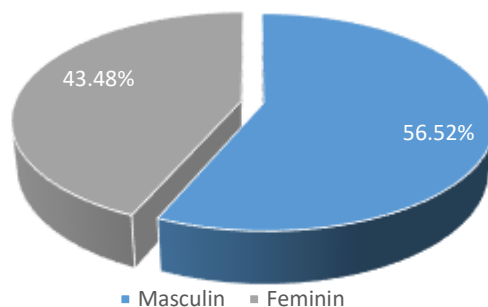


Figura V. 14. Distribuția nou-născuților cu atrezie esofagiană în funcție de genul nou-născutului

Din totalul nou născuților cu atrezie intestinală, 55.17% au fost nou-născuți de gen masculin și 44.83% de gen feminin (**Figura V.49**). La fel ca și în cazul celor cu atrezie esofagiană, se observă că prevalența acestor anomalii este mai crescută la genul masculin.

Contrar paternului de afectare primordială a feților de sex masculin, putem observa că în cea de-a treia cohortă de studiu, cea în care am inclus nou-născuții cu atrezie intestinală, 45,45% au fost băieți, în timp ce majoritatea copiilor cu acest tip de anomalii au fost de sex feminin (54,55%). În aceste condiții, putem considera sexul feminin un factor de risc pentru dezvoltarea anomaliilor digestive de tip atrezie anorectală.

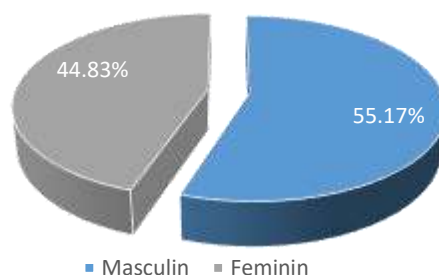


Figura V. 15. Distribuția nou-născuților cu atrezie intestinală în funcție de gen

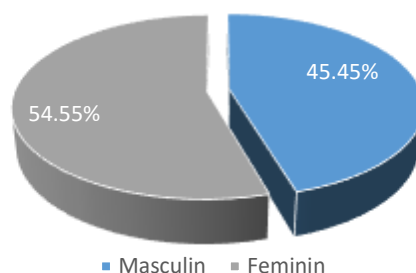


Figura V. 16. Distribuția nou-născuților cu atrezie anorectală în funcție de genul nou-născutului

V.2.9. Distribuția anomaliilor congenitale de tub digestiv în funcție de greutatea la naștere

Greutatea la naștere reprezintă o altă variabilă analizată pentru cele două loturi de studiu. În lotul nou-născuților cu atrezie esofagiană, greutatea medie a fost de 2158 g (între 1280-3000 g), cu o medie de aproximativ 2158 g. Acest aspect sugerează faptul că în lotul cu atrezie esofagiană, nu au existat cazuri de restricție de creștere intrauterine, toți feții dezvoltându-se conform curbelor de creștere corespunzătoare vârstei gestaționale. În **Figura V.52**, se poate observa că cele mai multe valori se încadrează între quartilele 2 și 3, adică în intervalul 2000-2500 g, distribuția valorilor fiind de tip leptocurtic.

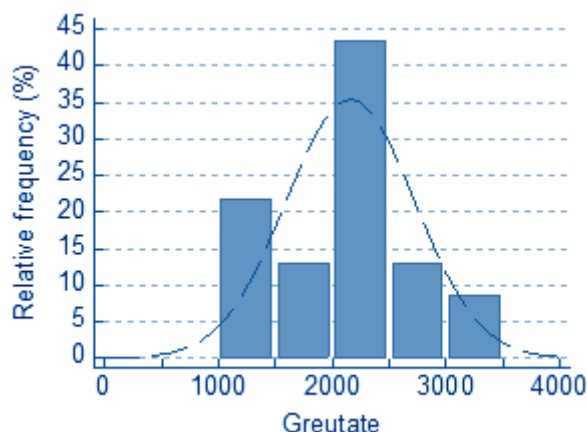


Figura V. 17. Repartizarea grafică a nou-născuţilor cu atrezie esofagiană în funcţie de greutatea la naştere

Pentru lotul doi de studiu, ce cuprinde cazurile de atrezie intestinală, putem că greutatea la naştere ale feţilor s-au încadrat între 1400 – 3670 g, cu o medie de aproximativ 2339 g. Prin comparaţie, observăm o tendinţă de creştere a greutăţii la naştere a lotului doi faţă de feţii cu atrezie esofagiană.

Dacă analizăm datele ilustrate în **Figura V.54.** observăm că cele mai multe cazuri din lotul cu atrezie intestinală au avut greutatea la naştere reduse, cuprinse între 1400-1800 g, curba de distribuţie fiind deviată către dreapta, şi nerespectând curba gaussiană. De asemenea, nu au fost înregistrate valori extreme care să invalideze valoarea statistică a rezultatelor obţinute.

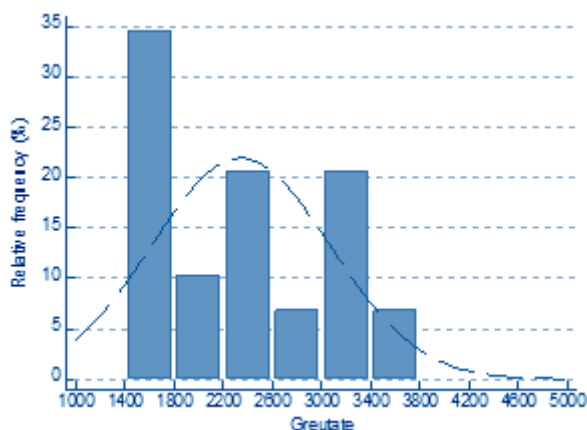


Figura V. 18. Repartizarea grafică a nou-născuţilor cu atrezie intestinală în funcţie de greutatea la naştere

În cel de-al treilea lot, cel în care am încadrat feţii cu atrezie anorectală, greutatea la naştere au variat între 1520 şi 3750 grame, cu o medie de aproximativ 2479 grame. Comparativ cu celelalte două loturi, aceşti copii au înregistrat atât o greutate medie superioară, cât şi nişte valori extreme ale greutăţii situate deasupra celor din loturile 1 şi 2.

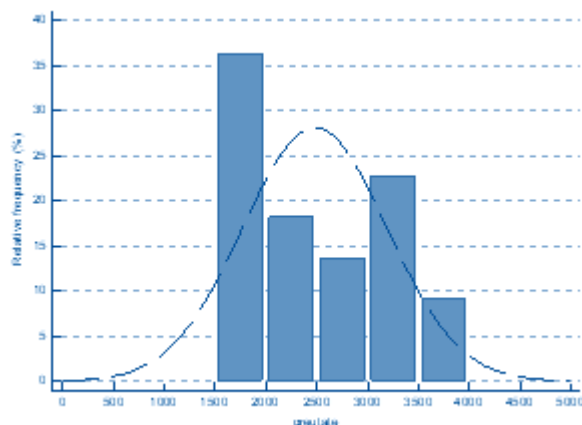


Figura V. 19. Repartizarea grafică a nou-născuților cu atrezie anorectală în funcție de greutatea la naștere

Curba de distribuție a valorilor nu este gaussiană, putând observa în **Figura V.57.** o deviere către dreapta a valorilor. Cei mai mulți nou-născuți au avut greutate cuprinse în intervalul 1500-2000 grame, urmat de intervalul 3000-3500 grame, și cele mai puține s-au încadrat în categoria feților macrosomi, definită prin valori ale greutății la naștere de peste 3500 grame.

V.2.13. Distribuția anomaliilor congenitale de tub digestiv în funcție de gradul de dispensarizare al sarcinii

Diagnosticul prenatal contribuie la diagnosticarea acestor malformații în trimestrul II , fapt ce poate îmbunătăți considerabil managementul acestor cazuri în perioada post-partum. În figura de mai jos se poate observa că 43.48% dintre mamele ale căror nou-născuți au prezentat atrezie esofagiană nu au urmat un plan de consultații de-a lungul sarcinii și nu s-au prezentat la controalele obstetricale de rutină. În ceea ce privește gravidele purtătoare de feți cu atrezie intestinală, dispensarizarea sarcinii la acest lot a înregistrat valori puțin mai crescute comparativ cu lotul cu atrezie esofagiană. Dintre cele 29 de cazuri incluse în studiu, 58,62% au beneficiat de controale obstetricale periodice de-a lungul sarcinii, în timp ce 41,38% dintre gravide au interacționat cu un obstetrician pentru prima dată la naștere. Aceste constatări întăresc ipoteza conform căreia dispensarizarea necorespunzătoare a sarcinii este unul dintre principalii factori ce cresc gradul de mortalitate și morbiditate al acestor feți, prin întârzierea stabilirii diagnosticului.

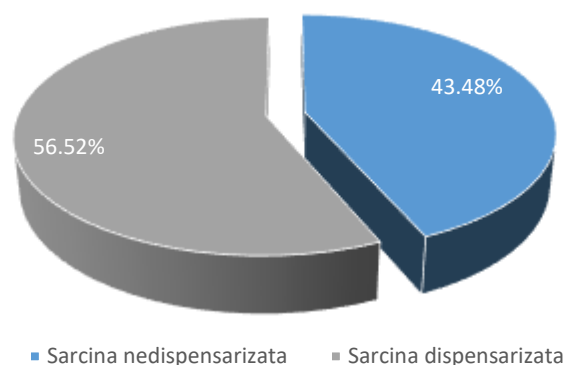


Figura V. 20. Distribuția cazurilor cu atrezie esofagiană în funcție de gradul de dispensarizare a sarcinii

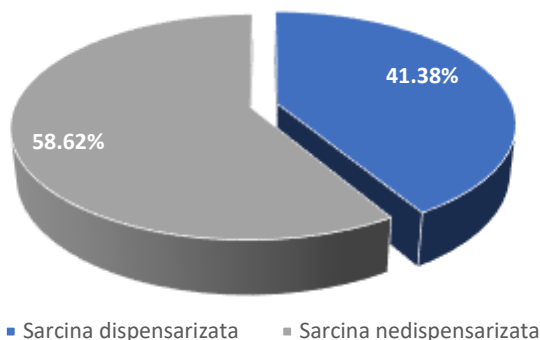


Figura V. 21. Distribuția cazurilor cu atrezie intestinală în funcție de gradul de dispensarizare a sarcinii

Și în lotul al treilea dispensarizarea sarcinilor a fost necorespunzătoare, 63,64% dintre paciente afirmând faptul că nu au fost la nicio evaluare obstetricală pe perioada sarcinii. Din acest motiv, momentul decelării malformațiilor fetale este întârziat iar managementul sarcinii și al nașterii nu este întotdeauna cel mai potrivit.

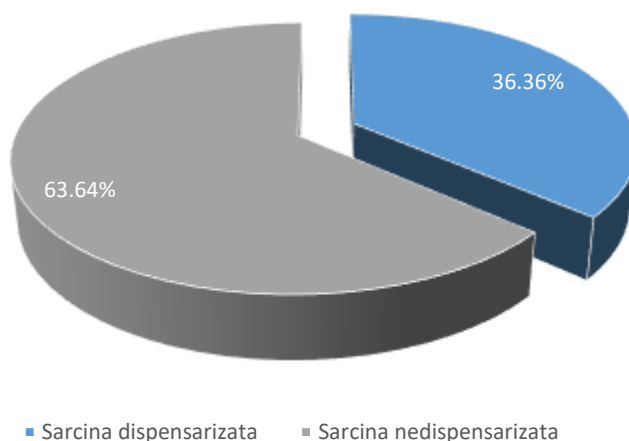


Figura V. 22. Distribuția cazurilor cu atrezie anorectală în funcție de gradul de dispensarizare a sarcinii

Studiul V.3. Importanța diagnosticului prenatal în ceea ce privește malformațiile digestive congenitale

Am considerat necesară compararea datelor obținute după evaluarea cazurilor, în ceea ce privește importanța diagnosticului prenatal. Obiectivul acestui subcapitol constă în evidențierea faptului că diagnosticul prenatal poate influența pozitiv prognosticul și poate schimba managementul cazurilor cu malformații congenitale digestive.

V.3.1. Distribuția comparativă a anomaliilor congenitale de tub digestiv în funcție de vârsta mamei și momentul stabilirii diagnosticului

În cazul nou-născuților cu atrezie esofagiană, vârsta mamei a fost mai redusă în cazul pacientelor diagnosticate prenatal, având o medie de 25.5 ani. În cazul sarcinilor neurmărite din punct de vedere obstetrical, la care diagnosticul de atrezie esofagiană fetală a fost stabilit post-partum, vârsta medie a pacientelor a fost de 27.18 ani. Rezultatele obținute nu dețin semnificație statistică ($p=0,4$), cel mai probabil din cauza numărului redus de subiecți incluși în studiu (Fig.V.70).

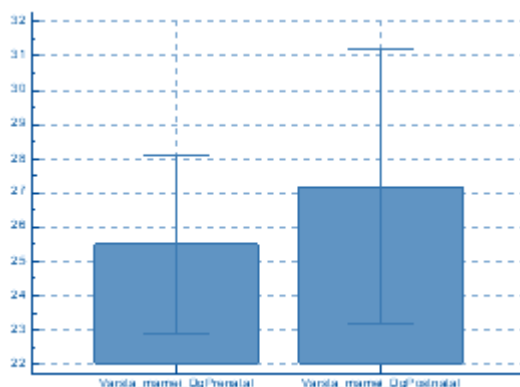


Figura V. 23. Repartizarea grafică comparativă a cazurilor în funcție de vârsta mamelor nou-născuților cu atrezie esofagiană, în funcție de momentul stabilirii diagnosticului

Cu privire la nou-născuții cu atrezie intestinală, am observat faptul că vârsta mamelor acestor nou-născuți este mai crescută în cazul pacientelor diagnosticate prenatal, cu o vârstă medie de 26.50 ani, comparativ cu cele diagnosticate postnatal, aceasta având vârsta medie de 23.72 ani. Rezultatele nu au însă semnificație statistică ($p=0.372$) (Fig.V.71).

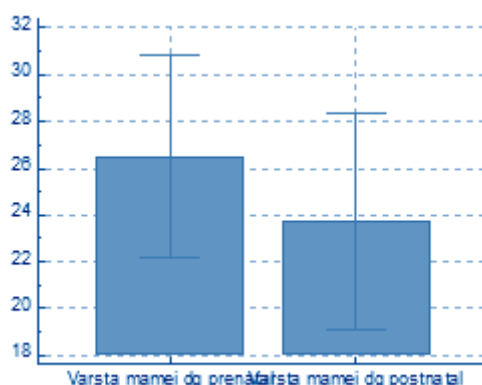


Figura V. 24. Repartizarea grafică comparativă a cazurilor în funcție de vârsta mamelor nou-născuților cu atrezie intestinală, în funcție de momentul stabilirii diagnosticului

Dacă analizăm comparativ cele două cohorte luate în studiu, observăm o preponderență a cazurilor diagnosticate antenatal la grupul cu atrezie intestinală, față de grupul cu atrezie esofagiană în care numărul cazurilor diagnosticate antenatal este aproximativ egal cu cel al cazurilor diagnosticate postnatal. Aceste constatări ar putea indica o dispensarizare complet necorespunzătoare a sarcinii la mamele fetiilor cu atrezie esofagiană .

Pentru cohorta a 3-a, alcătuită din 22 de nou-născuți cu atrezie anorectală, diagnosticul a fost stabilit prenatal la 12 cazuri, și postnatal la restul de 10. În ceea ce privește vârsta mamelor, cele diagnosticate cu o malformație fetală în timpul sarcinii au avut o vârstă medie de 26.5 ani, în timp ce cele diagnosticate după naștere au fost mai tinere, și au avut o medie de vârstă de 23,8 ani. În niciunul dintre aceste cazuri însă, nu am obținut o valoare p care să indice că datele obținute au semnificație statistică (Fig.V.72).

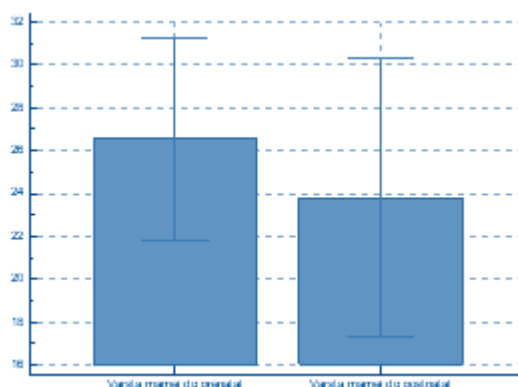


Figura V. 25. Repartizarea grafică comparativă a cazurilor în funcție de vârsta mamelor nou-născuților cu atrezie anorectală, în funcție de momentul stabilirii diagnosticului

V.3.4. Distribuția comparativă a anomaliilor congenitale de tub digestiv în funcție de vârsta gestațională naștere și de momentul stabilirii diagnosticului

Vârsta gestațională la naștere este un parametru foarte important în managementul cazurilor cu malformații congenitale de tub digestiv, acest parametru influențând evoluția ulterioară a nou-născutului.

În cazul atreziei esofagiene, am observat că nou-născuții care au beneficiat de diagnostic prenatal s-au născut la o vârstă medie gestațională de 33.83 săptămâni de gestație, aceste cazuri fiind spitalizate anterior nașterii pentru urmărire. Nașterea s-a produs fie datorită instalării spontane a travaliului, fie datorită apariției suferinței fetale acute, ce a necesitat extragerea prin operație cezariană la o vârstă de sarcină redusă.

În cazul nou-născuților cu diagnostic de atrezie esofagiană stabilit postnatal, aceștia s-au născut în medie la 34.63 săptămâni de gestație. Cazurile care au fost diagnosticate postnatal s-au prezentat la internare fie în travaliu avansat, fie au avut indicații absolute materne sau fetale pentru terminarea sarcinii prin operație cezariană. După cum se poate observa și în graficul de mai jos, faptul ca diagnosticul de atrezie esofagiană nu a fost stabilit antepartum, constituie un factor protector pentru nașterea prematură, acești copii născându-se la vârste gestaționale mai avansate față de cei diagnosticați prenatal. Este cunoscut faptul că, un făt cu o malformație congenitală se poate adapta mai dificil postpartum, însă beneficiile terminării sarcinii prematur pot fi multiple, mai ales când nașterea are loc într-un centru medical terțiar, unde posibilitățile de management post-partum sunt multiple.

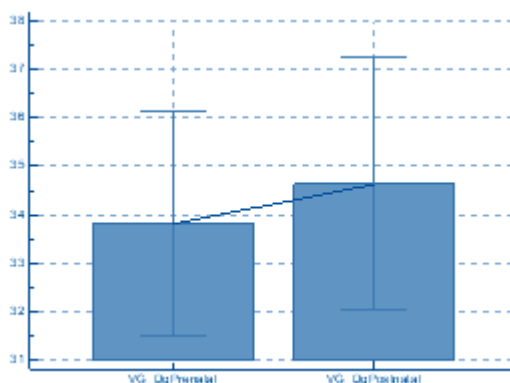


Figura V. 26. Repartizarea grafică comparativă a cazurilor cu atrezie esofagiană în funcție de vârsta gestațională la naștere și de momentul stabilirii diagnosticului

Analizând rezultatele, se poate constata că în cazul nou-născuților diagnosticați prenatal cu atrezie intestinală, vârsta gestațională medie la naștere a acestora a fost 36.5 săptămâni de gestație. Comparativ cu aceștia, cei diagnosticați postnatal s-au născut la o vârstă gestațională medie de 33.72 săptămâni de gestație. Acest lucru poate sugera că pacientele din lotul la care diagnosticul s-a descoperit postnatal, ar fi putut avea alți factori de risc ai nașterii premature care ar fi contribuit la declanșarea travaliului înainte de termen. Altfel spus, investigațiile antenatale și controalele obstetricale frecvente și riguroase pot determina evoluția favorabilă a sarcinii, alături de prelungirea vârstei gestaționale a fătului cât mai aproape de termen. Rezultatele obținute nu sunt însă semnificative din punct de vedere statistic ($p=0.532$), având în vedere lotul redus de paciente incluse în studiu.

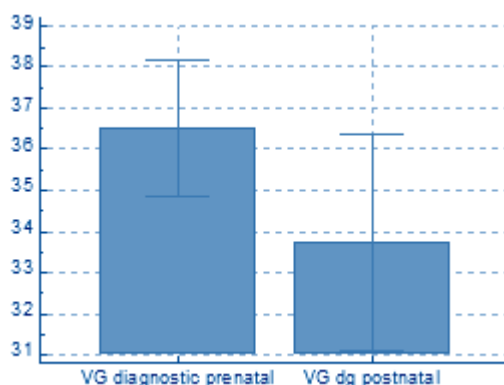


Figura V. 27. Repartizarea grafică comparativă a cazurilor cu atrezie intestinală în funcție de vârsta gestațională la naștere și de momentul stabilirii diagnosticului

În ultimul lot analizat, vârsta gestațională medie la naștere a feților diagnosticați antenatal a fost de 34,5 săptămâni, în timp ce cei diagnosticați post-partum s-au născut la o vârstă gestațională medie de 36,9 săptămâni. Așadar, ca și în cazul lotului 1, diagnosticul de atrezie anorectală necunoscut până în perioada post-partum permite prelungirea perioadei de gestație până în momentul declanșării spontane a acestuia sau până la extracția fătului prin operație cezariană, având o indicație, alta față de malformația fetală.

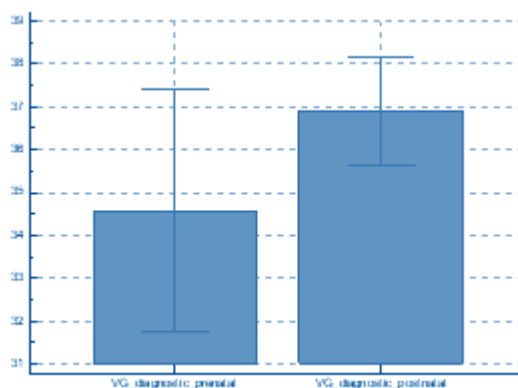


Figura V. 28. Repartizarea grafică comparativă a cazurilor cu atrezie anorectală în funcție de vârsta gestațională la naștere și de momentul stabilirii diagnosticului

V.3.6. Distribuția comparativă a anomaliilor congenitale de tub digestiv în funcție de calea de naștere și de momentul stabilirii diagnosticului

Calea de naștere este un alt parametru pe care am dorit să îl investighez pentru a demonstra influența momentului stabilirii diagnosticului prenatal asupra acesteia. Majoritatea feților diagnosticați prenatal cu atrezie esofagiană (9 cazuri) au fost extrași prin operație cezariană, cu diferite indicații. Cel mai frecvent, apariția semnelor de suferință fetală acută a necesitat extragerea rapidă a fătului pentru a optimiza prognosticul. În cazul lotului diagnosticat postnatal, datorită faptului că pacientele au ajuns în travaliu avansat la spital sau nu au avut indicații absolute de extragere a fătului prin operație cezariană, nefiind cunoscută malformația fetală, majoritatea au născut natural (7 cazuri). În cazul nou-născuților diagnosticați antenatal, majoritatea gravidelor (11 cazuri) au născut prin operație cezariană, decizia de finalizare a nașterii prin intervenție chirurgicală fiind luată fie din cauza apariției suferinței fetale acute, fie din alte considerente, cum ar fi bazinul chirurgical, în scop profilactic pentru a scurta timpii nașterii sau pentru alte indicații medicale ce impuneau operația cezariană. Comparativ, mamele celor diagnosticați postnatal, au născut în majoritate spontan (6 cazuri), iar în celelalte 5 cazuri a fost necesară intervenția chirurgicală. Pentru lotul al 3-lea, 8 din 12 cazuri diagnosticate prenatal au născut prin operație cezariană, în timp ce procentele de naștere vaginală și de extracție prin operație cezariană coincid la gravidele diagnosticate în perioada post-partum cu o malformație fetală de tip atrezie anorectală.

V.3.7. Distribuția comparativă a anomaliilor congenitale de tub digestiv în funcție de gradul de dispensarizare a sarcinii și de momentul stabilirii diagnosticului

Diagnosticul prenatal a fost stabilit la pacientele urmărite lunar, conform planului de urmărire a sarcinii, cât și la cele care s-au prezentat de-a lungul sarcinii în serviciul de urgență al spitalului pentru diferite acuze, sau în Ambulatorul de specialitate.

Am observat în acest studiu că cele mai multe dintre pacientele diagnosticate antenatal (9 cazuri) au fost dispensarizate, fapt ce a contribuit la un diagnostic precoce și abordarea unui plan terapeutic eficace care să favorizeze o evoluție cât mai bună a sarcinii. Pe de altă parte, se constată că din lotul pacientelor la care diagnosticul a fost stabilit postnatal, cele mai multe cazuri, respectiv 8 cazuri, au fost sarcini nedispensarizate și implicit neinvestigate. Însă întrucât diagnosticul de atrezie esofagiană este unul greu de stabilit ecografic, mai ales de către obstetricieni fără experiență sau fără competență de medicină materno-fetală, în 3 cazuri nedispensarizate acesta nu a fost stabilit. Aceste 3 cazuri au fost

cele la care vârsta gestaţională la momentul naşterii a fost una extremă. În cazurile gravidelor cu nou-născuţi diagnosticaţi cu atrezie intestinală am observat că dintre sarcinile dispensarizate majoritatea au fost diagnosticate prenatal (7 cazuri), celelalte 5 cazuri nu au fost diagnosticate din varii motive cum ar fi dificultatea diagnosticului sau lipsa evaluării morfo-fetale în ciuda recomandărilor obstetricianului. Cele mai multe cazuri (11 cazuri) au fost diagnosticate prenatal. Dintre acestea, majoritatea au fost diagnosticate în serviciul de urgenţă al spitalului, aceste paciente prezentându-se pentru diferite acuze. Acelaşi pattern privind momentul stabilirii diagnosticului în regăsim şi la lotul de studiu ce include feţii cu atrezie anorectală. După cum putem observa în figura de mai jos, 9 din 14 gravide nedispensarizate au aflat postnatal despre anomalia congenitală a fătului. Totodată, la 7 din 8 gravide dispensarizate corespunzător, diagnosticul de atrezie anorectală fetală a fost stabilit în perioada antenatală.

CAPITOLUL VI. STUDIU IMAGISTIC ŞI MORFOMETRIC PRIVIND DEZVOLTAREA TUBULUI DIGESTIV

Un număr de 375 de examinări ecografice, ce au inclus măsurători fetale au fost efectuate de rutină pe perioada studiului prospectiv la paciente cu sarcini unice, cu vârste gestaţionale cuprinse între 16 și 39 de săptămâni. În studiul morfometric nu au fost incluși feții cu anomalii morfologice congenitale, acestea fiind selectate și evaluate separat, și anume: cazuri cu atrezie esofagiană, cazuri cu atrezie duodenală și cazuri cu malformație anorectală. Vârsta gestațională a fost estimată utilizând ca reper data ultimei menstruații și ultrasonografic, prin măsurarea CRL la 12 săptămâni. Am utilizat un ecograf Voluson E8, echipament disponibil în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea", Braşov, secția OG IV – compartimentul de medicină materno-fetală. Diagramele prezentate în cadrul studiului imagistic au fost efectuate cu ajutorul software-ului Biorender, acolo unde a fost posibilă prezentarea sub această formă, în scop didactic.

VI.1. Studiul imagistic privind dezvoltarea tubului digestive fetal și a anomaliilor gastro-intestinale

Studiul imagistic privind dezvoltarea tubului digestiv își dorește să evidențieze aspectul normal al diferitelor structuri gastrointestinale în funcție de vârsta gestațională, iar în cadrul studiului morfometric am evaluat dimensiunile normale ale acestor structuri la diferitele vârste gestaționale. Am considerat acest studiu ca fiind imperios necesar întrucât fără vizualizarea aspectului ecografic normal și fără cunoașterea dimensiunilor normale ale diferitelor structuri anatomice, diagnosticul prenatal al malformațiilor gastrointestinale este dificil sau chiar imposibil de stabilit. De asemenea am considerat importantă includerea în acest studiu a cazurilor diagnosticate cu diferite malformații congenitale gastrointestinale, cu scopul de a evalua relația dintre valorile normale și cele patologice

În continuare voi prezenta metodologia de evaluare ecografică a structurilor tractului gastro-intestinal, cât și caracteristicile ecografice care atrag atenția asupra existenței unei anomalii congenitale de tract digestiv.

VI.1.1. Aspecte ultrasonografice ale esofagului fetal

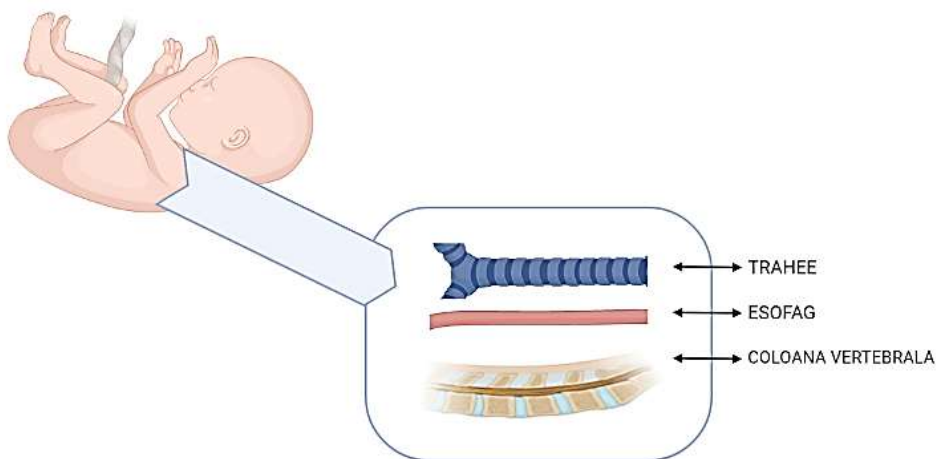
Poate fi vizualizat încă de la 19 săptămâni de gestație, ca două linii ecogene paralele, situate între trahee și coloana vertebrală (**Figura VI.1**). După 26 de săptămâni de sarcină, apare ca o structură ecogenă tubulară, prezentându-se sub formă de două modele:

1. Două linii ecogene.
2. Mai multe linii ecogene paralele („modelul multistrat”).

Din punct de vedere anatomic, traheea este situată anterior și se bifurcă dichotomic în bronhiile principale, esofagul continuându-și traiectul posterior, fără a se diviza. Prezența unui esofag ale cărei funcții nu sunt alterate, se poate deduce prin observarea lichidului hipoecogen intragastric, cunoscut sub denumirea de "bulă gastrică" (**Figura VI.2, Figura VI.3**).



Figura VI. 1. Vizualizarea ecografică a esofagului fetal la 12 săptămâni și 5 zile (arhivă personală)



Created in BioRender.com 

Figura VI. 2. Diagrama reprezentând metoda și vizualizarea esofagului (sagital-coloana vertebrală) și a traheei fetale (arhivă personală)

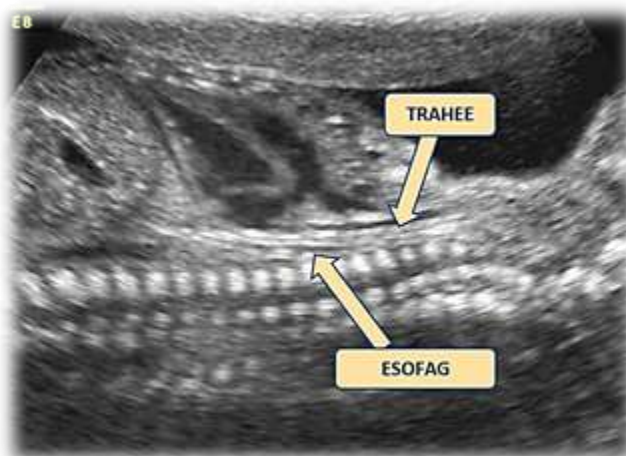


Figura VI. 3. Vizualizarea ecografică a esofagului și a traheei la 22 săptămâni și 2 zile (arhivă personală)

În continuare voi prezenta aspectul imagistic al celor mai frecvente subtipuri anatomice de atrezii esofagiene. Atrezia esofagiană tip A este cea mai frecventă. În acest caz se poate evidenția esofagul proximal dilatat (semnul *Pouch*) și o fistulă creată între traheea distală și esofag (Figura VI.4, Figura VI.5, Figura VI.6).

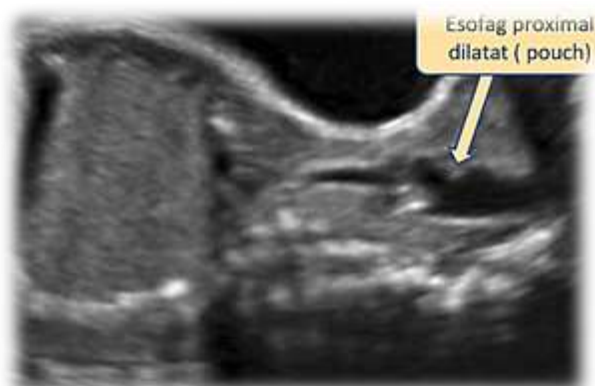


Figura VI. 4. Imagine ecografică a esofagului proximal dilatat (*Pouch* sign) la un făt de 21 săptămâni și 3 zile cu atrezie esofagiană (arhivă personală)

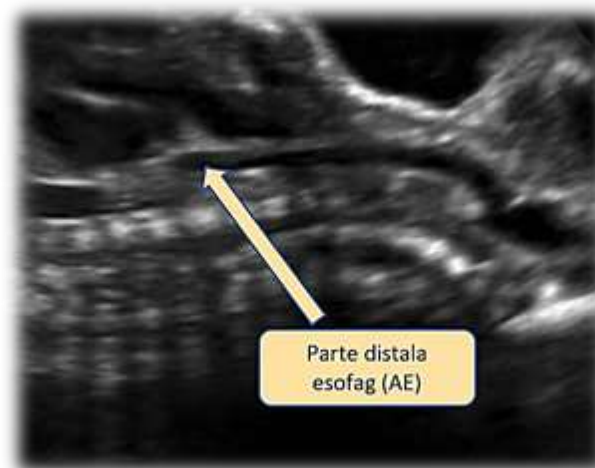


Figura VI. 5. Imagine ecografică ce evidențiază partea caudală a esofagului ce se oprește în "deget de mână" la un făt cu atrezie esofagiană (arhivă personală)

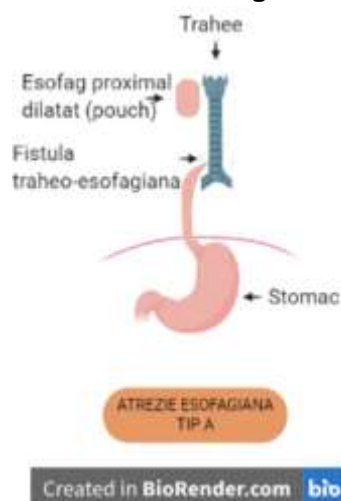


Figura VI. 6. Diagrama reprezentând atrezie esofagiană de tip A (cu fistula traheo-esofagiană) (arhivă personală)

Cel de-al doilea tip de atrezie esofagiană identificat în practică obstetricală este atrezia esofagiană izolată. În acest caz, se evidențiază esofagul proximal dilatat (semnul *Pouch*), în timp ce esofagul distal se oprește în "deget de mână" (Figura VI.7, Figura VI.8).



Figura VI. 7. Semnul Pouch la un făt de 23 săptămâni 3 zile cu atrezie esofagiană izolată (arhivă personală)



Figura VI. 8. Diagrama reprezentând atrezia esofagiană de tip B (arhivă personală)

Cea de-a treia cea mai frecventă anomalie de tip atrezie esofagiană este reprezentată de atrezia esofagiană tip E, caracterizată printr-o fistulă traheo-esofagiană situată la nivelul traheei proximale (Figura VI.9).

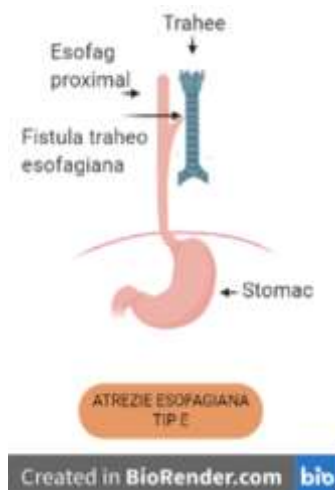


Figura VI. 9. Diagrama reprezentând atrezia esofagiană de tip E (arhivă personală)

VI.1.2. Aspecte ultrasonografice ale stomacului fetal

Stomacul fetal se vizualizează ca o structură cu lichid, anecogenă, localizată în planul axial al abdomenului în cadranul stâng superior. Se afla pe aceeaşi parte cu apexul cardiac, fiind vizualizabil întotdeauna după 14 săptămâni de sarcină (în unele cazuri şi de la 9 săptămâni de gestaţie). Dimensiunile stomacului variază în tandem cu perioadele de înghiţire a lichidului amniotic de către făt, golirea stomacului, absorbţia şi secreţia gastrică. La un făt fără anomalii morfologice sau funcţionale, modificări ale dimensiunii gastrice pot fi vizualizate de-a lungul duratei unei examinări ecografice.

Absenţa vizualizării stomacului fetal poate fi consecinţa unor procese atât fiziologice, cât şi patologice. Stomacul fetal devine un detaliu ecografic semnificativ peste 14 săptămâni de gestaţie, acest reper fiind stabilit în funcţie de momentul în care fătul începe să înghită. Cauzele absenţei vizualizării stomacului sunt: golirea fiziologică, lipsa lichidului amniotic (oligohidramnios, anhidramnios), afectarea deglutiţiei fetale (anumite forme de atrezie esofagiană, mai ales cele fără fistulă traheo esofagiană), teratomul cervical, anomalii ale SNC, fisuri faciale, tulburări neuromusculare, microgastria sau hernie diafragmatică congenitală.

Dimensiunea stomacului fetal este un parametru ecografic ce trebuie investigat în cazul feţilor cu malformaţii de tract digestiv. În acest studiu am măsurat dimensiunea stomacului la nivelul circumferinţei abdominale, comparând rezultatele obţinute în cazul a 375 de gravide cu diferite vârste gestaţionale (câte 15 cazuri pentru fiecare vârstă gestaţională, începând cu 15 săptămâni de sarcină, până la 39 săptămâni gestaţionale), cu scopul de a observa dacă există o legătură între dimensiunile stomacului fetal, circumferinţa abdominală şi vârsta gestaţională, acest lucru fiind important în interpretarea datelor obţinute de la sarcinile cu feţi ce prezintă malformaţii digestive. Circumferinţa stomacului a fost măsurată într-un plan perpendicular pe axa longitudinală a fătului (**Figura VI.10**)



Figura VI. 10. Examinare ultrasonografică a stomacului fetal la 22 săptămâni şi 5 zile de gestaţie (arhivă personală)

Circumferinţa abdominală a fost măsurată pe o secţiune transversală, la nivelul joncţiunii venei ombilicale, sinusului portal şi în prezenţa stomacului fetal, lateral pe fiecare parte, limitate de o singură coastă, şi posterior de un singur corp vertebral (**Figura VI.11, Figura VI.12**).

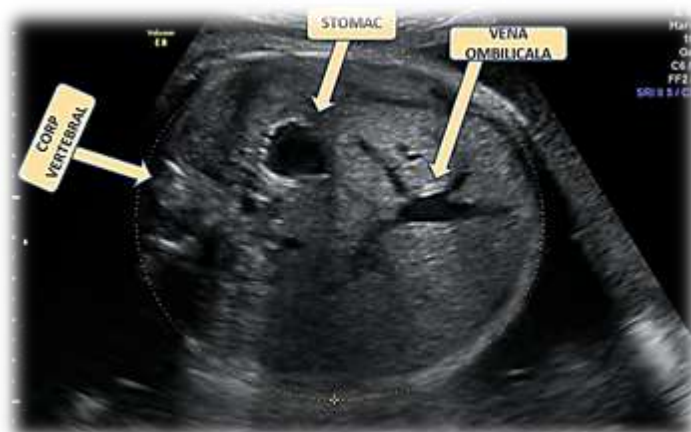


Figura VI. 11. Măsurarea ecografică a circumferinței abdominale la un făt de 33 săptămâni și 3 zile (arhivă personală)

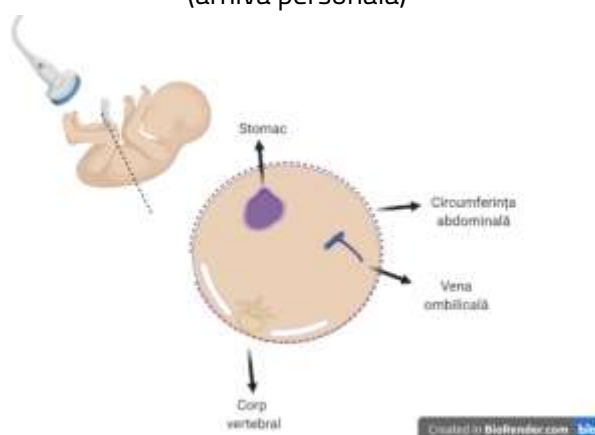


Figura VI. 12. Diagrama reprezentând stomacul fetal și modul de măsurare ecografică al circumferinței abdominale (arhivă personală)

VI.1.3. Aspecte ultrasonografice ale intestinului subțire fetal

Duodenul și intestinul subțire sunt de obicei cavități virtuale, localizate la dreapta și inferior de stomac, și pot fi vizualizate ca o masă ușor ecogenă, mai mult sau mai puțin heterogenă (Figura VI.13). Intestinul ecogen, definit ca intestin subțire mai ecogen decât ficatul sau osul poate fi asociat cu infecții congenitale, anomalii cromozomiale, fibroza chistică și obstrucția intestinală prin atrezie sau stenoză la diferite nivele.



Figura VI. 13. Imagine ecografică a intestinului subțire la un făt de 26 săptămâni 4 zile (arhivă personală)

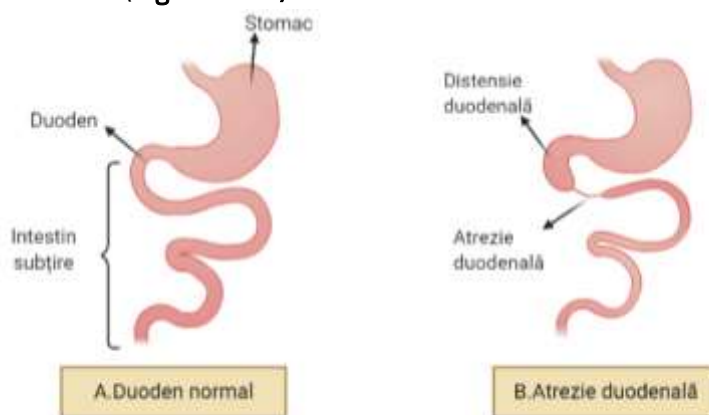
Dilatarea intestinului fetal se caracterizează prin anse intestinale fetale pline cu lichid, care măsoară cel puțin 15 mm în lungime sau 7 mm în diametru, reprezentând un semn ultrasonografic indirect al obstrucției intestinale fetale de tip mecanic sau funcțional. În primele 24 de săptămâni de sarcină, ansele intestinale sunt dificil de diferențiat ecografic, întrucât peristaltismul gastric nu este suficient de eficient. Începând cu săptămâna 25 de sarcină, intestinul capătă ecogenitatea similară ficatului fetal, facilitând diagnosticul prenatal al patologiei intestinale obstructive. În ceea ce privește segmentul intestinal afectat, distincția ultrasonografică între intestinul subțire și colon este dificil de realizat, în special de un examinator neexperimentat.

Intestinul apare pe parcursul primelor doua trimestre de sarcina ca o masa ecogenă, slab delimitate, situate in etajul abdominal mijlociu și inferior. Doar după 20 de săptămâni de sarcina se poate diferenția de colon , iar cu cât sarcina avansează, aceasta diferențiere este tot mai accentuată (Figura VI.14).



Figura VI. 14. Vizualizare ecografică a intestinului fetal la 13 săptămâni și 3 zile (arhivă personală)

Atrezia duodenală este una din cele mai frecvente anomalii ale tractului gastrointestinal, care poate fi diagnosticată antenatal (Figura VI.15).



Created in BioRender.com bio

Figura VI. 15. Diagrama reprezentând aspectul normal al duodenului (A) și atrezia duodenală cu distensia duodenală supraiacentă (B) (arhivă personală)

Unul dintre semnele ecografice specifice atreziei de duoden este semnul *double bubble*. Acesta se poate observa pe o secțiune transversală la nivelul abdomenului fetal, similară cu cea necesară pentru măsurarea circumferinței abdominale (Figura VI.16). Atrezia duodenală pot fi vizualizată ecografic după

20 de săptămâni gestaţionale, sugestiv fiind semnul "*double bubble*", dat de distensia gastrică și cea a duodenului proximal (**Figura VI.17, Figura VI.18**). Asocierea polihidramniosului este valabilă în cele mai multe dintre cazuri. Volumul lichidului amniotic este mai mare în obstrucțiile intestinale proximale. Prezența unui stomac mărit și a polihidramniosului este asociată mai degrabă cu atrezia jejunală decât cu cea ileală. În funcție de ecogenitatea conținutului anselor destinse, diagnosticul se poate orienta către stenoză/atrezie intestinală, sugerate de un conținut intestinal transsonic, ori spre ileus meconial, în care conținutul intestinal este hiperecogen. Supradistensia colonică poate duce la perforație, moment în care ecografic pot fi vizualizate imagini hiperecogene meconiale, intra abdominale. Se consideră că ecogenitatea conținutului anselor este cu atât mai înaltă cu cât atrezia intestinală este mai distală. Fiziologic, stomacul este vizualizabil în partea stângă a abdomenului, în timp ce în cazul atreziei de duoden va fi vizualizabilă și o a doua imagine cu contur regulat, cu conținut hipoecogen, similară stomacului, dar va fi localizată în dreapta abdomenului. Acesta este semnul *double bubble*. Utilizând aceeași secțiune pe care am descris-o pentru măsurarea dimensiunilor stomacului, am măsurat și circumferința duodenului, în vederea calculării raportului circumferință stomac/circumferință duoden. În condițiile unui făt morfologic normal, duodenul nu poate fi măsurat ecografic



Figura VI. 16. Atrezie duodenală la un făt de 26 săptămâni 5 zile . Plan transversal al abdomenului ce identifica stomacul și dilatația duodenală (arhivă personală)

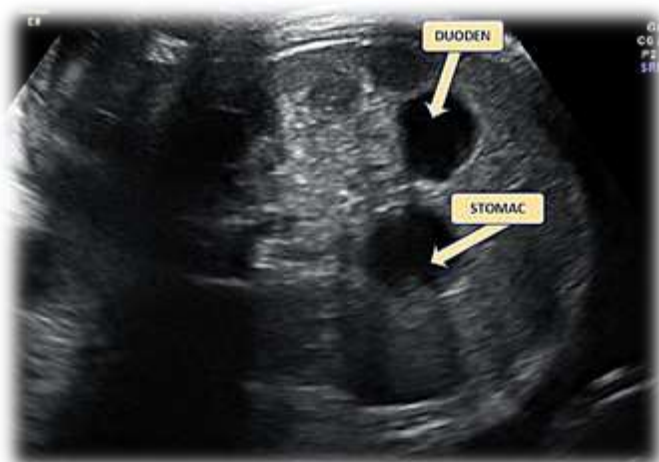


Figura VI. 17. Atrezie duodenală la un făt de 35 săptămâni 6 zile . Plan transversal al abdomenului ce identifica stomacul și dilatația duodenală (arhivă personală)

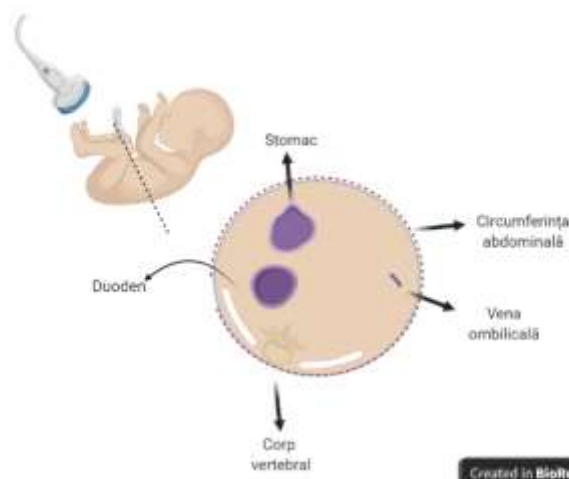


Figura VI. 18. Diagrama reprezentând măsurarea ecografică a stomacului fetal și vizualizarea dilatației duodenului în cazul feților cu atrezie duodenală (arhivă personală)

Atrezia și stenoza jejunaleală reprezintă unele din cele mai frecvente cauze de obstrucție intestinală fetală . Diagnosticul se stabilește tardiv în sarcină , după 25 de săptămâni datorita faptului că dilatația intestinală este lent progresivă. În mod normal, lumenul intestinului subțire nu depășește un diametru de 7mm. Acest tip de obstrucție determină apariția de bucle intestinale multiple, pline cu lichid anecogene, situate în abdomenul fetal proximal de obstrucție, specifice fiind mișcările peristaltice (**Figura VI.19, Figura VI.20, Figura VI.21**).



Figura VI. 19. Imagine ecografică a unui făt de 27 săptămâni și 5 zile diagnosticat cu atrezie jejunală, reprezentând anse intestin subțire dilatate (arhivă personală)



Figura VI. 20. Imagine ecografică a unui făt de 29 săptămâni și 3 zile diagnosticat cu atrezie jejunală, reprezentând anse intestin subțire dilatate (arhivă personală)

VI.1.4. Aspecte ultrasonografice ale colonului fetal

Colonul apare ca o structura tubulară, continuă, cu aspect hipoecogen, situat în regiunea periferică a abdomenului fetal. Malformațiile anorectale pot fi sugerate ecografic prin imagini de distensie colonică, cu sau fără asociere de polihidramnios. Lipsa vizualizării canalului anal sau a imaginii de cocardă (anusul) sunt foarte sugestive pentru o malformație anorectală. De obicei, cadrul colic, sigmoidul și rectul devin vizibile abia în trimestrul al III-lea de sarcină, sub forma unor imagini conturate, mai hipoecogene comparativ cu intestinul subțire. Canalul anal, dacă este normal dezvoltat, poate fi vizualizat în secțiune axială, la nivelul pelvisului fetal. Are forma de "cocardă" hipoecogenă, cu un centru hiperecogen, imagine dată de mucoasa anală.

Majoritatea anomaliilor tubului digestiv care determină obstrucție intestinală fetală nu apar până în trimestrul al treilea de sarcină, morfologia fetală efectuată în trimestrul al doilea de sarcină (18-22 săptămâni), având de cele mai multe ori un aspect normal. Posibilitatea diagnosticării ecografice precoce a unei atrezii gastrointestinale fetale, este influențată în marea majoritate a cazurilor de vârsta gestațională, de nivelul anatomic la care este localizată obstrucția, precum și de asocierea atât de frecventă a altor anomalii fetale. Există o variabilitate considerabilă a aspectului intestinal în cel de-al treilea trimestru de sarcină, astfel încât un făt cu un diagnostic prenatal de obstrucție intestinală, bazat exclusiv pe prezența dilatării intestinale, se poate dovedi normal la naștere. În anumite cazuri, când zona de atrezie sau de stenoză intestinală este redusă, există posibilitatea ca acestea să nu poată fi diagnosticate ultrasonografic până la finalul trimestrului al treilea de sarcină (Figura VI.22, Figura VI.23).

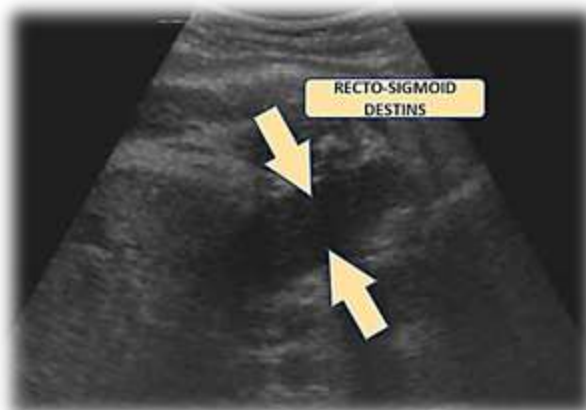


Figura VI. 21. Recto-sigmoid destins la un făt de 34 săptămâni și 2 zile (arhivă personală)



Figura VI. 22. Atrezie anală la un făt de 26 săptămâni (arhivă personală)

VI.2. Studiu morfometric al tubului digestiv fetal

Scopul evaluării dimensiunilor normale ale structurilor digestive fetale a fost de a efectua o nomogramă pentru feții normal dezvoltați morfologic și de a evalua comparativ dimensiunile acestor structuri la feții cu și fără anomalii gastrointestinale. Au fost incluse în studiu un număr de 375 de gravide, cu vârste gestaționale diferite, pentru care s-au măsurat următoarele: circumferința abdominală, dimensiunea stomacului fetal, dimensiunea intestinului subțire și a intestinului gros. Astfel, pentru fiecare din aceste structuri anatomice, am alcătuit o nomogramă în funcție de vârsta gestațională, observând astfel trendul urmat de aceste valori în funcție de dezvoltarea fetală. Au fost excluse din studiu gravidele a căror feți prezentau anomalii congenitale.

După alcătuirea nomogramei, am analizat comparativ valorile obținute la feții sănătoși și cei cu malformații congenitale gastrointestinale. Astfel, sarcinile patologice incluse în studiul prospectiv al acestei teze de doctorat au fost incluse, de asemenea, și în analiza statistică. În continuare voi prezenta datele pentru fiecare structură anatomică a tubului digestiv fetal.

VI.2.1. Evaluarea dimensiunilor stomacului fetal în funcție de vârsta gestațională

Stomacul fetal trebuie identificat ecografic de rutină pentru screening-ul anomaliilor fetale, deoarece o dimensiune anormală gastrică fetală poate stabili o suspiciune de malformație fetală. Obiectivul principal al acest studiu a fost de a dezvolta o nomogramă pentru dimensiunea gastrică fetală în funcție de vârsta gestațională. Au fost incluse în studiu un număr de 375 de gravide cu diferite vârste gestaționale (de la 15 la 39 de săptămâni de gestație), cu feți care nu au prezentat malformații congenitale. Circumferința stomacului a fost măsurată într-un plan perpendicular pe axa longitudinală a fătului. Când a fost posibil, măsurătorile gastrice au fost obținute de două ori, o dată aproape de începutul studiului ecografic și încă o dată spre finalul scanării ecografice. De asemenea am considerat importantă și măsurarea circumferinței abdominale, pentru a observa dacă există o legătură între acesta și creșterea dimensiunilor stomacului fetal. Valorile circumferinței abdominale cresc liniar odată cu avansarea sarcinii. În cazul feților din acest lot de studiu, nu s-au observat valori aberante ale CA.

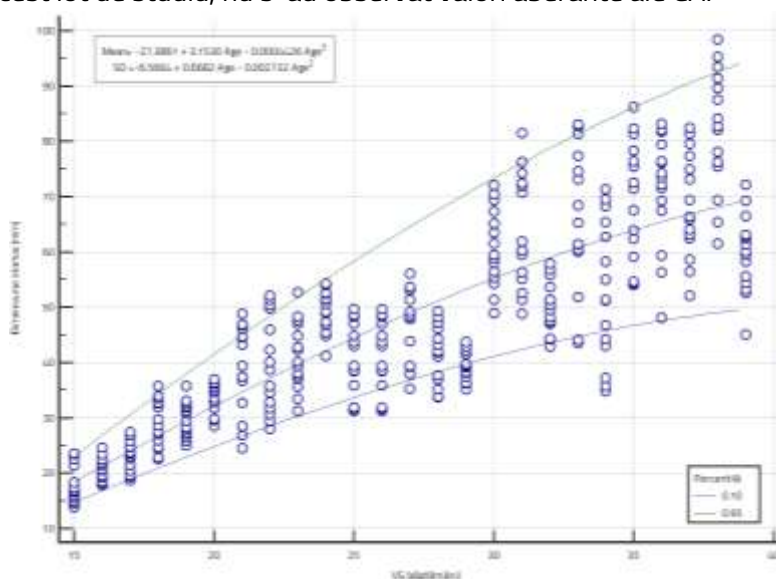


Figura VI. 23. Dimensiunea stomacului în cursul dezvoltării fetala la feții fără anomalii congenitale

Am evaluat dimensiunea stomacului fetal în funcție de vârsta gestațională și am observat că valorile acestea cresc liniar în timpul sarcinii. Totuși, în cazul stomacului am observat variații mai mari ale dimensiunilor, corespunzător la dezvoltarea intrauterină. Acest lucru poate fi justificat prin modificarea dimensiunilor gastrice în cursul deglutiției. Chiar dacă au existat și valori aberante, post-partum niciun nou-născut nu a prezentat anomalii congenitale. Între săptămânile 15-20 de gestație se observă o distribuție în jurul unor valori mai restrânse, comparativ cu distribuția volatilă din săptămânile următoare de gestație. După săptămână 20 de sarcină, se poate observa o curbă de variație ascendentă a dimensiunilor gastrice, neliniară însă tocmai datorită modificărilor fiziologice ale stomacului fetal. Acest fapt poate pune în dificultate examinarea, în evaluarea feților cu malformații gastrice.

VI.2.2. Evaluarea dimensiunilor intestinului subțire fetal în funcție de vârsta gestațională

În cadrul studiului morfometric am evaluat și dimensiunea intestinului subțire (măsurată între cele două suprafețe interne ale intestinului subțire), luând în considerare doar valorile maxime. Am evaluat și prezența peristaltismului intestinal. Cunoașterea referințelor normale în funcție de vârsta gestațională, a fost un instrument util pentru detectarea feților cu malformații digestive, pentru că am putut compara dimensiunile corespunzătoare vârstei gestaționale. După cum se poate observa în figura de mai jos, dimensiunea intestinului subțire a crescut progresiv pe parcursul sarcinii, valoarea minimă fiind la 20 săptămâni de gestație (1.687 ± 0.120) iar valoarea maximă la 39 săptămâni de sarcină (5.067 ± 0.094).

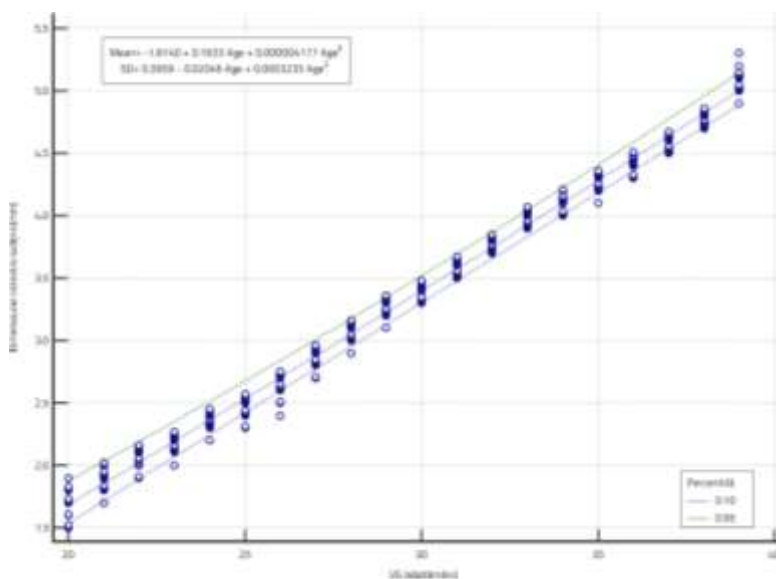


Figura VI. 24. Dimensiunea intestinului subțire în cursul dezvoltării fetale la feții fără anomalii congenitale

Curba de variație a dimensiunilor intestinului subțire este ascendentă, cu creșterea dimensiunilor raportate la vârsta gestațională, observându-se faptul că până la 28 de săptămâni, există și valori în afara percentilei 10, cu o distribuție mai volatilă, în timp ce între săptămânile 30-34 distribuția valorilor intestinului subțire a fost mai restrânsă.

VI.2.3. Evaluarea dimensiunilor intestinului gros fetal în funcție de vârsta gestațională

Și în cazul măsurării dimensiunilor intestinului gros am observat o creștere liniară în raport cu vârsta gestațională, de la un minimum de 1.807 ± 0.077 mm la 20 săptămâni, până la 14.280 ± 0.091 mm la 39 de săptămâni de gestație. Nici în cazul intestinului gros nu am observat valori aberante care să se încadreze în afara referințelor de bază.

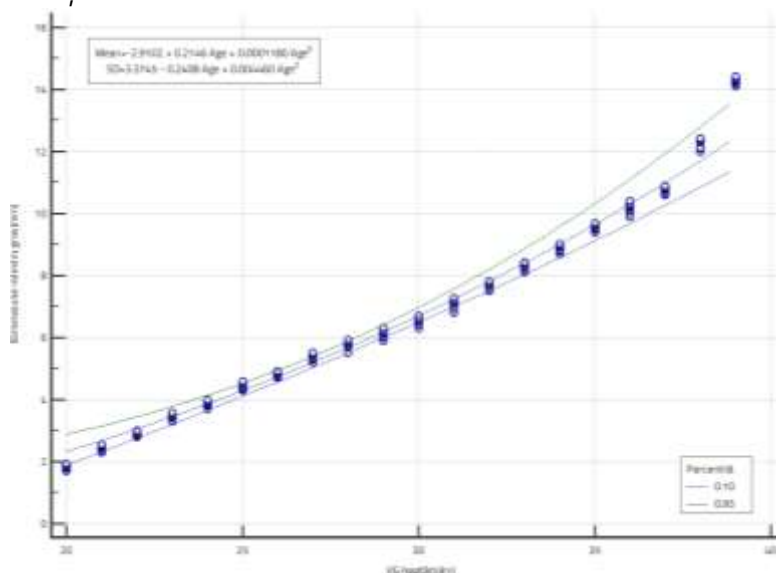


Figura VI. 25. Dimensiunea intestinului gros în cursul dezvoltării fetale la feții fără anomalii congenitale

În tabelul de mai jos sunt ilustrați coeficienții de corelație Spearman, stabiliți între vârsta gestațională și dimensiunile stomacului, intestinului subțire și colonului, precum și între fiecare dimensiune în parte și celelalte variabile menționate. După cum putem observa, vârsta gestațională se corelează pozitiv cu dimensiunile stomacului, ale intestinului gros și subțire, precum și cu circumferința abdominală. În ceea ce privește circumferința abdominală, aceasta se corelează cel mai bine cu vârsta gestațională (coeficient de corelație 0.009), apoi cu dimensiunea intestinului gros și subțire (coeficienți de corelație 0,994, respectiv 0,993), și în cele din urmă, cu o putere mai redusă, cu dimensiunile gastrice (coeficient de corelație 0,868). Dimensiunile stomacului se corelează cel mai puternic cu vârsta gestațională, însă coeficientul de corelație este mai redus comparativ cu restul variabilelor (0,866, comparativ cu 0,997 pentru circumferința abdominală, 0,998 pentru dimensiunile intestinului subțire și 0,999 pentru dimensiunile intestinului gros).

Tabel VI. 1 Analiza corelațiilor dimensiunilor structurilor anatomice

	VG	CIRCUMFERINȚA ABDOMINALĂ	DIMENSIUNE STOMAC	DIMENSIUNE INTESTIN SUBTIRE	DIMENSIUNE INTESTIN GROS
VG	ρ	0.997	0.866	0.998	0.999
	P	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
CIRCUMFERINȚA ABDOMINALĂ	ρ	0.997	0.868	0.993	0.994
	P	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
DIMENSIUNE STOMAC	ρ	0.866	0.868	0.749	0.751
	P	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
DIMENSIUNE INTESTIN SUBTIRE	ρ	0.998	0.993	0.749	0.997
	P	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
DIMENSIUNE INTESTIN GROS	ρ	0.999	0.994	0.751	0.997
	P	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

VI.2.4. Corelații statistice secundare rezultatelor studiului morfometric

În continuare voi prezenta diagramele de dispersie și pantele de ecuație ale regresiiilor logistice stabilite parametrii investigați, incluzând și cazurile identificate cu malformații digestive în perioada studiului prospectiv.

În ceea ce privește relația dintre circumferința abdominală a lotului studiat și vârsta gestațională, în tabelul de mai jos se poate observa că în lotul cu atrezie esofagiană, în 91.74% dintre cazuri dimensiunea circumferinței abdominale depinde de vârsta gestațională, în timp ce în grupul fără malformații digestive coeficientul de corelație are o valoare mai crescută, și anume 0.9953. Astfel, putem afirma că în lotul general de studiu (cazurile cu și fără malformații), în 99.15% dintre cazuri vârsta gestațională este un factor ce influențează dimensiunile circumferinței abdominale.

Tabel VI. 2. Sumar al rezultatelor corelației dintre circumferința abdominală și vârsta gestațională la feții sănătoși și la cei cu atrezie esofagiană

VARIABLE Y	CIRCUMFERINȚA_ABDOMINALĂ
VARIABLE X	VG
ALL CASES	
SAMPLE SIZE	399
R	0.9915
95% CI	0.9896 to 0.9930
SIGNIFICANCE LEVEL	P<0.0001
SUBGROUP: ATREZIE ESOFAGIANĂ = DA	
SAMPLE SIZE	24
R	0.9174
95% CI	0.8160 to 0.9640
SIGNIFICANCE LEVEL	P<0.0001
SUBGROUP: MALFORMAȚIE_DIGESTIVA = NU	
SAMPLE SIZE	375
R	0.9953
95% CI	0.9942 to 0.9961
SIGNIFICANCE LEVEL	P<0.0001

Între cele două variabile, circumferința abdominală și vârsta gestațională, se observă o relație puternic pozitivă și liniară.

În cazul de față, variabila dependentă este reprezentată de circumferința abdominală, iar cea independentă de vârsta gestațională. În cazul subgrupului cu atrezie esofagiană se observa un coeficient de determinare mai scăzut ($r=0.8416$), în timp ce termenul liber cu valoare constantă (intercept) nu este semnificativ statistic, justificat fiind de numărul mai scăzut al pacienților din lotul de studiu. În cazurile fără malformații digestive, variația valorilor AC este de explicată în 99.05% din cazuri de variația VG. Atunci când am introdus amândouă loturile de studiu, am observat ca în 98.31% din cazuri, dimensiunile circumferinței abdominale depind de VG, relația dintre cele 2 variabile fiind semnificativă din punct de vedere statistic atât pentru lotul final cât și pentru lotul de studiu fără malformații congenitale digestive.

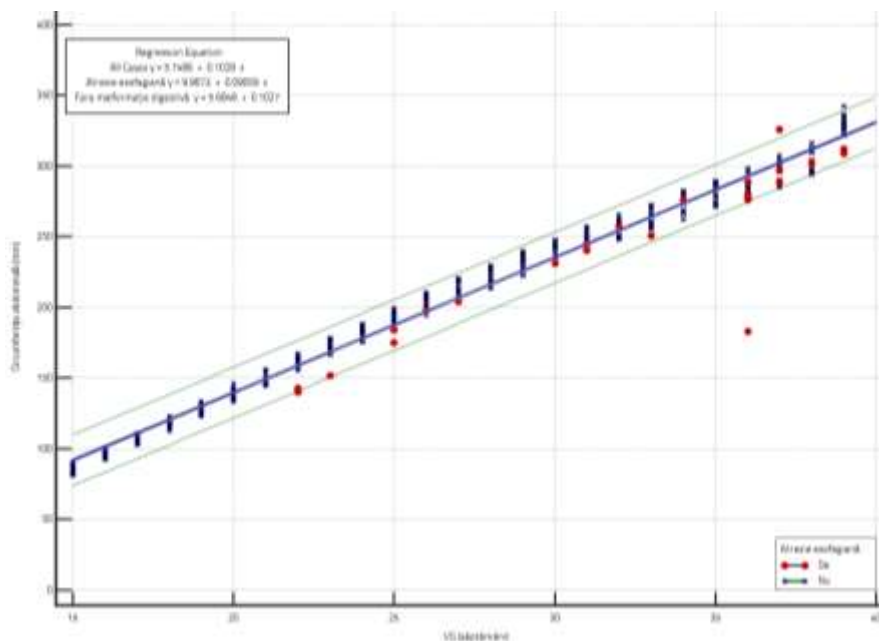


Figura VI. 26. Panta ecuației de regresie logistică dintre circumferința abdominală și vârsta gestațională

Referitor la relația dintre dimensiunea stomacului și vârsta gestațională, în următor se poate observa cum în lotul cu atrezie esofagiană dimensiunea stomacului depinde de vârsta gestațională în 49.38% din cazuri, în timp ce în grupul fără malformații digestive, coeficientul de corelație are o valoare crescută, și anume 0.852. Lipsa corelației dintre cele două variabile în cazul feților cu atrezie esofagiană se datorează faptului ca în cadrul acestei patologii, stomacul nu este vizualizabil ecografic. Rezumând aceste date, putem afirma că în lotul general de studiu vârsta gestațională nu este un factor ce influențează dimensiunile circumferinței abdominale.

Tabel VI. 3. Sumar al rezultatelor corelației dintre dimensiunea stomacului și vârsta gestațională la feții sănătoși și la cei cu atrezie esofagiană

VARIABLE Y	DIMENSIUNE STOMAC
VARIABLE X	VG
ALL CASES	
SAMPLE SIZE	399
R	0.6786
95% CI	0.6218 to 0.7282
SIGNIFICANCE LEVEL	P<0.0001
SUBGROUP: ATREZIE ESOFAGIANĂ = DA	
SAMPLE SIZE	24
R	0.4938
95% CI	0.1129 to 0.7482
SIGNIFICANCE LEVEL	P=0.0142
SUBGROUP: MALFORMAȚIE DIGESTIVA = NU	
SAMPLE SIZE	375
R	0.8502
95% CI	0.8195 to 0.8761
SIGNIFICANCE LEVEL	P<0.0001

Dimensiunile stomacului cresc liniar, cu un coeficient de corelație puternic pozitiv în lotul fără atrezie esofagiană, în timp ce în cazurile cu acest tip de malformație valorile se situează în afara

intervalelor de confidență. Aceste rezultate erau anticipate datorită valorilor dimensiunilor foarte scăzute sau absenței stomacului în cazul feților cu atrezie esofagiană, modelul matematic confirmând această ipoteză. Concluzionând aceste date, este importantă vizualizarea stomacului fetal în cursul investigațiilor ecografice pentru a exclude o patologie de tipul atreziei esofagiene.

În ceea ce privește modelul matematic al relației dintre dimensiunea stomacului și vârsta gestațională, în cazul subgrupului cu atrezie esofagiană se observă un coeficient de determinare mai scăzut ($r=0.2438$), în timp ce valoarea pantei nu este semnificativă din punct de vedere statistic. Acest lucru este explicat de prezența sau absența stomacului fetal la examinările ecografice. În cazurile fără malformații digestive, variația valorilor dimensiunii stomacului fetal este explicată în 72.29% din cazuri de variația VG. Atunci când am introdus amândouă loturile de studiu am observat că doar în 46.05% din cazuri dimensiunile circumferinței abdominale depind de VG, relația dintre cele 2 variabile fiind semnificativă din punct de vedere statistic doar în lotul de studiu fără malformații congenitale digestive. În **Figura VI.27** sunt exemplificate ecuațiile pantelor de regresie a modelelor menționate anterior.

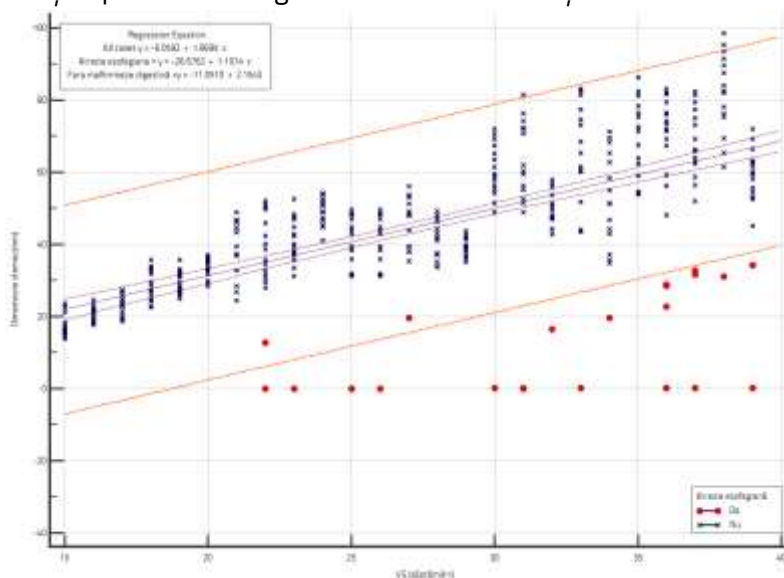


Figura VI. 27. Panta ecuației de regresie logistică dintre dimensiunea stomacului și vârsta

În ceea ce privește atrezia duodenală, am investigat relația dintre AC și vârsta gestațională la loturile studiate. În lotul afectat, dimensiunea stomacului depinde de vârsta gestațională în 99.65% din cazuri, în timp ce în grupul fără malformație digestivă coeficientul de corelație are o valoare ușor mai scăzută, și anume 0.9953. Cele două variabile se corelează puternic pozitiv și liniar în ambele loturi de studiu.

Circumferința abdominală crește liniar, cu un coeficient de corelație puternic pozitiv lotul fără atrezie duodenală, în timp ce în cazurile cu acest tip de malformație, valorile se situează în afara intervalelor de confidență.

Începând cu vârsta gestațională de 21 de săptămâni, urmărind valorile circumferinței abdominale la lotul cu atrezie duodenală, se poate stabili diagnosticul ecografic datorită dimensiunilor mai crescute ale acestuia, comparativ cu feții sănătoși

Tabel VI. 4. Sumar al rezultatelor corelației dintre circumferința abdominală și vârsta gestațională la feții sănătoși și la cei cu atrezie duodenală.

VARIABLE Y	CIRCUMFERINȚA ABDOMINALĂ
VARIABLE X	VG
	ALL CASES
SAMPLE SIZE	411
R	0.9920
95% CI	0.9903 to 0.9934
SIGNIFICANCE LEVEL	P<0.0001
SUBGROUP: ATREZIE DUODENALĂ = DA	
SAMPLE SIZE	36
R	0.9965
95% CI	0.9930 to 0.9982
SIGNIFICANCE LEVEL	P<0.0001
SUBGROUP: MALFORMAȚIE DIGESTIVA = NU	
SAMPLE SIZE	375
R	0.9953
95% CI	0.9942 to 0.9961
SIGNIFICANCE LEVEL	P<0.0001

În cazul de față variabila dependentă este reprezentată de circumferința abdominală iar cea independentă de vârsta gestațională. În cazul subgrupelor incluse în acest model matematic se observă un coeficient de determinare crescut în cazul ambelor loturi, semnificativ din punct de vedere statistic, ceea ce confirmă ipoteza ca circumferința abdominală crește cu vârsta gestațională atât în cazurile fără malformații, cât și în cazurile cu atrezie duodenală. În cazurile fără malformații digestive, variația valorilor AC este de explicată în 99.05% din cazuri de variația VG. Atunci când am introdus amândouă loturile de studiu am observat că în 98.41% din cazuri dimensiunile CA depind de VG, relația dintre cele 2 variabile fiind semnificativă din punct de vedere statistic atât pentru lotul final cât și pentru lotul de studiu fără malformații congenitale digestive.

Referitor la relația dintre dimensiunea stomacului și vârsta gestațională, se poate observa că în lotul cu atrezie duodenală dimensiunea stomacului depinde de vârsta gestațională în 98.54% din cazuri, în timp ce în grupul fără malformație digestivă, coeficientul de corelație are o valoare ușor mai scăzută (0.852). Astfel, se poate concluziona că dimensiunile stomacului fetal cresc atât la feții cu atrezie duodenală, cât și la cei fără malformații congenitale digestive, existând o puternică corelație pozitivă, liniară, între cele două variabile amintite, cu semnificație din punct de vedere statistic. Diagrama de corelație dintre dimensiunea stomacului și VG în cazul loturilor studiate exemplifică faptul că dimensiunile stomacului cresc liniar, cu un coeficient de corelație puternic pozitiv în lotul fără atrezie duodenală, în timp ce în cazurile cu acest tip de malformație valorile se situează în afara intervalelor de confidență. Aceste rezultate erau anticipate datorita valorilor dimensiunilor crescute ale stomacului în cazul feților cu atrezie duodenală, modelul matematic confirmând această ipoteză.

În ceea ce privește modelul matematic al relației dintre dimensiunea stomacului și vârsta gestațională, în cazul subgrupului cu atrezie duodenală se observă un coeficient de determinare crescut ($r=0.971$), în timp ce valoarea pantei nu este semnificativă din punct de vedere statistic. În cazurile fără malformații digestive variația valorilor dimensiunii stomacului fetal este explicată în 72.29% din cazuri de variația VG. Atunci când am introdus amândouă loturile de studiu am observat că doar în 54.19% din cazuri

dimensiunile circumferinței abdominale depind de VG, relația dintre cele 2 variabile fiind semnificativă din punct de vedere statistic doar în lotul de studiu fără malformații congenitale digestive.

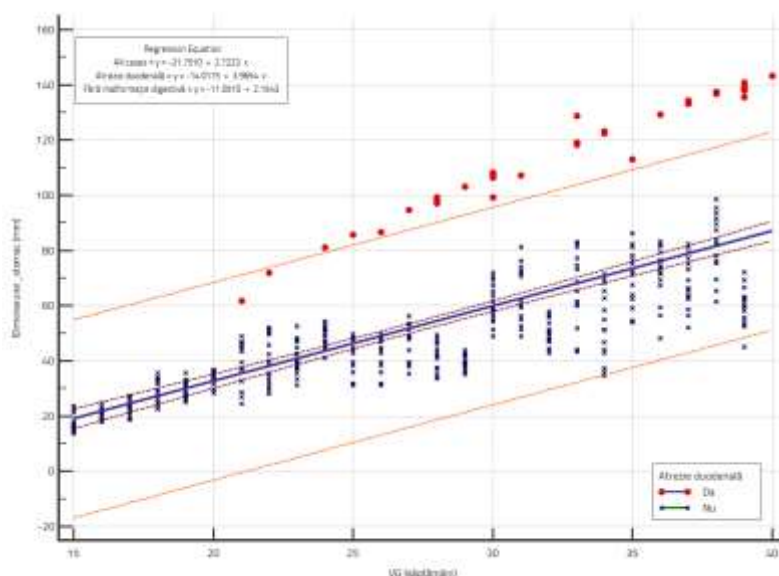


Figura VI. 28. Panta ecuației de regresie logistică dintre dimensiunea stomacului și vârsta gestațională la feții cu și fără atrezie duodenală

În ceea ce privește corelația dintre circumferința abdominală și vârsta gestațională, în tabelul de mai jos se poate observa că în lotul cu malformații anorectale dimensiunea circumferinței abdominale depinde de VG în 96.90% din cazuri, în timp ce în grupul fără malformație digestivă, coeficientul de corelație are o valoare $r=0.9953$. Astfel, se poate concluziona că valorile AC cresc atât la feții cu malformație anorectală cât și la cei fără malformații congenitale digestive, existând o puternică corelație pozitivă și liniară între cele doua variabile, cu semnificație din punct de vedere statistic.

Tabel VI. 5. Sumar al rezultatelor corelației dintre circumferința abdominală și vârsta gestațională la feții sănătoși și la cei cu malformație anorectală.

VARIABLE Y	CIRCUMFERINȚA_ABDOMINALĂ
VARIABLE X	VG
ALL CASES	
SAMPLE SIZE	399
R	0.9920
95% CI	0.9903 to 0.9935
SIGNIFICANCE LEVEL	P<0.0001
SUBGROUP: MALFORMAȚIE_ANORECTALA = DA	
SAMPLE SIZE	24
R	0.9690
95% CI	0.9285 to 0.9867
SIGNIFICANCE LEVEL	P<0.0001
SUBGROUP: MALFORMAȚIE_DIGESTIVA = NU	
SAMPLE SIZE	375
R	0.9953
95% CI	0.9942 to 0.9961
SIGNIFICANCE LEVEL	P<0.0001

Diagrama de corelație dintre AC și VG în loturile studiate evidențiază faptul că AC crește liniar, cu un coeficient de corelație puternic pozitiv în cazul lotului fără malformații anorectale, în timp ce în cazurile cu acest tip de malformații, valorile se situează în afara intervalelor de confidență. Perioada gestațională cuprinsă între 22-25 săptămâni și 36-40 de săptămâni de gestație este cea mai eficientă în investigarea malformațiilor de tip anorectal.

Referitor la modelul matematic al relației dintre AC și VG în cazul subgrupului cu malformații anorectale, se observă un coeficient de determinare crescut ($r=0.938$), însă fără semnificație din punct de vedere statistic. În cazurile neafectate, variația valorilor CA fetale este explicată în 99.05% din cazuri de variația VG. Atunci când am introdus ambele loturi de studiu am observat că doar în 98.41% din cazuri dimensiunile AC depind de VG, relația dintre cele 2 variabile fiind semnificativă din punct de vedere statistic.

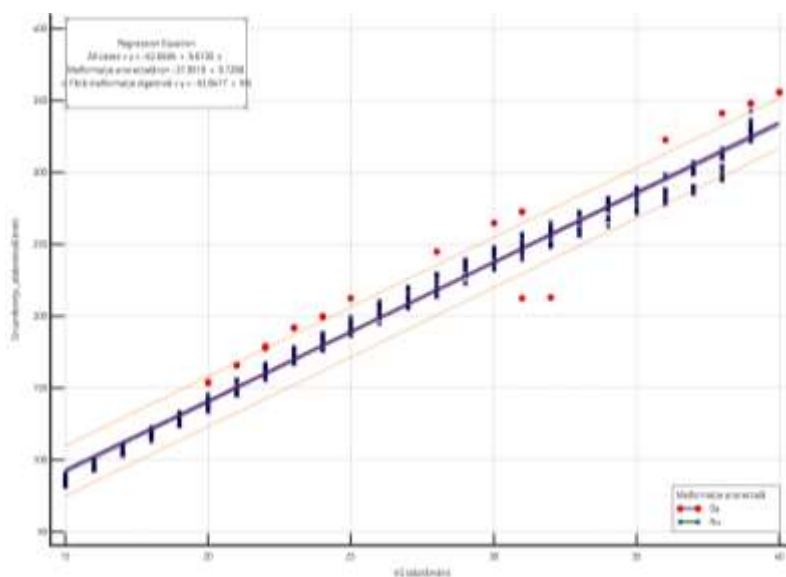


Figura VI. 29. Panta ecuației de regresie logistică dintre circumferința abdominală și vârsta gestațională la feții cu și fără malformație anorectală

Am considerat important de analizat dimensiunea intestinului gros în relație cu VG, atât în lotul cu malformații anorectale, cât și în cel morfologic normal. În lotul cu malformații anorectale, dimensiunea intestinului gros depinde de VG în 99.09% din cazuri, în timp ce în grupul neafectat coeficientul de corelație a fost de 0.9829. Cele două variabile se corelează puternic pozitiv și liniar, în ambele loturi.

Diagrama de corelație dintre dimensiunea intestinului gros și VG în loturile examinate punctează faptul că, valorile dimensiunilor intestinului gros cresc liniar, cu un coeficient de corelație puternic pozitiv în cazul lotului fără malformații, în timp ce la feții anormali morfologic valorile se situează în afara intervalelor de confidență. Începând cu VG de 20 de săptămâni, urmărind variațiile dimensiunilor intestinului gros la lotul cu malformații anorectale, se poate stabili diagnosticul ecografic datorită dimensiunilor mult crescute, comparativ cu feții sănătoși. Astfel, putem concluziona că dimensiunea intestinului gros poate fi măsurată începând cu 20 săptămâni de sarcină, iar dacă valorile acestui parametru sunt crescute, fătul trebuie investigat suplimentar pentru o malformație anorectală și pentru alte anomalii care în mod uzual se asociază cu aceasta.

Tabel VI. 6. Sumar al rezultatelor corelației dintre dimensiunea intestinului gros și vârsta gestațională la feții sănătoși și la cei cu malformație anorectală.

VARIABLE Y	DIMENSIUNE_INTESTIN_GROS
VARIABLE X	VG
ALL CASES	
SAMPLE SIZE	324
R	0.8543
95% CI	0.8219 to 0.8812
SIGNIFICANCE LEVEL	P<0.0001
SUBGROUP: MALFORMAȚIE_ANORECTALĂ = DA	
SAMPLE SIZE	24
R	0.9909
95% CI	0.9788 to 0.9961
SIGNIFICANCE LEVEL	P<0.0001
SUBGROUP: MALFORMAȚIE_DIGESTIVA = NU	
SAMPLE SIZE	300
R	0.9829
95% CI	0.9785 to 0.9863
SIGNIFICANCE LEVEL	P<0.0001

În ceea ce privește modelul matematic al relației dintre dimensiunea intestinului gros și VG, în lotul cu malformații anorectale se observă un coeficient de determinare crescut ($r=0.9819$), atât coeficientul cât și valoarea pantei fiind semnificative din punct de vedere statistic. În cazurile fără malformații digestive, variația valorilor dimensiunilor intestinului gros este explicată în 96.60% din cazuri de variația VG. Atunci când am introdus ambele loturi de studiu, am observat că în 72.99% din cazuri dimensiunile AC depind de VG, relația dintre cele 2 variabile fiind semnificativă din punct de vedere statistic pentru ambele cohorte.

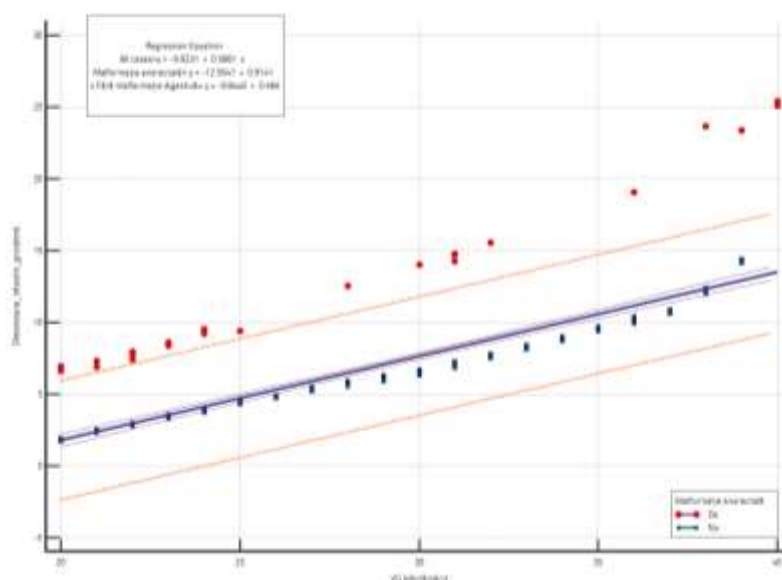


Figura VI. 30. Panta ecuației de regresie logistică dintre dimensiunea intestinului gros și vârsta gestațională la feții cu și fără malformație anorectală

CAPITOLUL VII. CORELAȚII STATISTICE

VII.1. Malformații congenitale de esofag

VII.1.1. Parametri ultrasonografici măsurați în scop diagnostic și prognostic – Atrezia esofagiană

În prezentul studiu prospectiv au fost incluse în perioada 1 ianuarie 2014-31 decembrie 2018, un număr de 12 de sarcini diagnosticate cu atrezie esofagiană antenatal, pentru care am efectuat investigațiile necesare aplicării algoritmului mai sus menționat.

Criteriile de includere în studiu a pacientelor au fost următoarele: vârsta gestațională stabilită prin calcularea datei ultimei menstruații, sarcină unică, absența altor anomalii congenitale, diagnostic de atrezie esofagiană stabilit antenatal. Criteriile de excludere au fost: sarcinile multiple, cariotip fetal modificat (diagnostic stabilit în urma amniocentezei), sarcinile cu feți având atrezie esofagiană la care a avut loc avortul spontan <24 săptămâni de gestație.

În funcție de vârsta gestațională la care s-a stabilit diagnosticul, sarcinile au fost monitorizate sistematic, evaluând ecografic parametrii ce pot afecta rezultatele și prognosticul nou-născutului. Am evaluat și monitorizat toate pacientele internate cu diagnosticul de atrezie esofagiană fetală, din perioada de studiu antemenționată. Datele demografice materne au fost ilustrate deja în capitolul V.

Algoritm de diagnostic, monitorizare și evaluare a rezultatelor perinatale și a prognosticului fetal

Diagnosticul de atrezie esofagiană poate fi stabilit ecografic, cel mai frecvent în jurul vârstei gestaționale de 20-24 săptămâni de gestație, însă în funcție de caracteristicile ecografice, poate fi stabilit și >16 săptămâni de sarcină. Având în vedere proveniența preponderent din mediul rural a pacientelor incluse în studiu, dispensarizarea incompletă sau lipsa dispensarizării sarcinii și momentul efectuării primei consultații prenatale, diagnosticul de atrezie esofagiană a fost stabilit la vârste gestaționale diferite, situate în intervalul 18-39 săptămâni. Diagnosticul ecografic al acestei patologii se stabilește pe baza următoarelor semne: absența vizualizării stomacului sau stomac fetal de dimensiuni reduse, prezența hidramniosului, dilatația esofagului cervical, distanța trahee-aortă

Pentru evaluarea severității atreziei și îmbunătățirea prognosticului și a rezultatelor fetale, am evaluat următorii parametri ecografici: absența stomacului fetal/ dimensiuni scăzute ale stomacului fetal, prezența polihidramniosului ($IA > 18$ cm), SC/AC (raportul dintre circumferința stomacului și circumferința abdominală), dilatația esofagului cervical (*pouch sign*), distanța trahee-esofag. Acești parametri au fost corelați cu diferite variabile pentru a demonstra dacă există un coeficient de corelație și o semnificație statistică. Variabilele studiate au fost: ,vârsta gestațională în momentul diagnosticului, vârsta gestațională la naștere, greutate fetală la naștere, scorul Apgar, calea de naștere ,dispensarizarea sarcinii, decesul neonatal. Din lotul de 12 pacienți diagnosticați antenatal cu atrezie esofagiană analizând datele și parametrii incluși tabelul VII.1. observăm că vârsta gestațională la momentul stabilirii diagnosticului a avut o valoare medie de 28,41 săptămâni. De asemenea, în 58,33% din cazuri (7 cazuri) atrezia esofagiană a asociat și fistulă esotraheală, în timp ce restul de 41,67% din cazuri au fost necomplicate. În 58,33% din cazuri (7 cazuri)

am constatat absența completă a bulei gastrice, iar în celelalte cazuri (41,67%) stomacul fetal a fost de dimensiuni scăzute. Un alt parametru urmărit a fost indicele de lichid amniotic (IA), care în 66,66% din cazuri (8 cazuri) a indicat prezența polihidramniosului asociat aceste malformații a tubului digestiv. Prezența polihidramniosului este explicată de faptul că resorbția lichidului amniotic realizată prin deglutiția fetală este imposibilă sau deficitară în atrezie esofagiană. Ecografic, am constatat dilatația esofagului cervical în 7 cazuri (58,33% din cazuri), distanța dintre trahee și esofag fiind scăzută în jumătate din cazuri.

În cele din urmă, ultimul parametru urmărit, dar cea și mai reductibilă complicație și consecință a acestei patologii, a fost decesul neonatal. Acesta a survenit la 4 dintre nou-născuții din acest lot studiat, reprezentând un procent de 33,34%.

Tabel VII. 1. Sumar al parametrilor incluși în analiza statistică a diagnosticului prenatal și prognosticului atreziei esofagiene

		NR	%
TIP ATREZIE ESOFAGIANĂ	Cu fistula	7/12	58.33%
	Fara fistula	5/12	41.67%
VG MEDIE LA MOMENTUL DIAGNOSTICULUI (SĂPTĂMÂNI)		28.41 saptamani	
STOMAC FETAL	ABSENT	7/12	58.33%
	DIMENSIUNI SCAZUTE	5/12	41.67%
POLIHIDRMNIOS ASOCIAT	Da	8/12	66.66%
	Nu	4/12	33.34%
DILATAȚIE ESOFAG CERVICAL	Da	7/12	58.33%
	Nu	5/12	41.67%
DISTANȚA TRAHEE-ESOFAG	SCAZUTA	6/12	50%
	NORMALA	6/12	50%
DECES NEONATAL	Da	4/12	33.34%
	Nu	8/12	66.66%

Vârsta gestațională minimă la care a fost stabilit diagnosticul de atrezie esofagiană a fost de 22 săptămâni de gestație, vârsta gestațională maximă fiind de 38 săptămâni, moment în care pacienta care s-a prezentat pentru prima dată în sarcină la un control obstetrical. Vârsta gestațională medie la care s-a stabilit diagnosticul de atrezie esofagiană a fost 28.1 săptămâni cu o mediană de 26.5 săptămâni. Prezența fistulei traheo-esofagiene este de un real interes pentru clinician întrucât ea poate influența prognosticul și managementul nou-născutului cu atrezie esofagiană. Din cele 12 cazuri incluse în studiul prospectiv numai 58.33% au prezentat fistulă traheo-esofagiană.

Un parametru important de investigat la sarcinile cu feți cu atrezie esofagiană este prezența sau absența stomacului, iar dacă acesta este prezent trebuie investigată dimensiunea stomacului, acesta fiind un parametru de urmărit în vederea diagnosticării acestor cazuri. În acest studiu, la 58.33% din cazuri a fost posibilă vizualizare ecografică a stomacului fetal, în timp ce în 41.67% din cazuri acesta a avut dimensiuni scăzute față de feții neafecțați. Lichidul amniotic prezent în exces poate de asemenea pune în evidența o patologie fetală. În cazul atreziei esofagiene, resorbția lichidului amniotic realizată prin deglutiția fetală este imposibilă sau deficitară, motiv pentru care această malformație

fetală asociază polihidramnios. În cele mai multe cazuri se observă lichid amniotic în exces, definit ca polihidramnios ($AFI > 18\text{cm}$). În 66.67% din cazurile incluse în studiu s-a observat o cantitate de lichid amniotic peste limita normală, acest parametru ultrasonografic fiind și punctul de reper pentru realizarea unor investigații amănunțite în vederea diagnosticării unei anomalii congenitale fetale, fiind un indicator fidel al atreziei esofagiene.

Am urmărit de asemenea și incidența deceselor neonatale în lotul de studiu, în vederea stabilirii unei corelații între parametrii ecografici și prognosticul fetal post-partum. Decesul a survenit în 25% din cazuri. În ceea ce privește parametrii ultrasonografici urmăriți în acest studiu prospectiv, în continuare vom realiza o analiză statistică detaliată a acestora. Analizând aspectele ecografice privind stomacul fetal, în 7 cazuri s-a constatat absența completă acestuia, reprezentând semn ultrasonografic foarte fidel în diagnosticul precoce al atreziei esofagiene.

În vederea realizării unor corelații statistice, stomacului considerat absent i-a fost atribuită circumferința de 0.10 mm (7 cazuri). În celelalte 5 cazuri în care stomacul fetal era vizualizabil ecografic, valoarea maximă a acestuia a fost de 34.3 mm. Media valorilor circumferinței stomacului fetal a fost de 13.08 mm, iar mediana 0.10 mm. Distribuția cazurilor în funcție de vârsta gestațională la momentul diagnosticului a avut un coeficient de asimetrie de 0.41.

Raportul dintre circumferința stomacului și valoarea circumferinței abdominale fetale reprezintă un alt parametru investigat în lucrarea de față, pentru a-i stabili utilitatea și gradul de predictibilitate a unui prognostic negativ fetal. La momentul diagnosticului, valorile raportului SC/AC au variat între 0 și 0.1030 mm, având o medie de 0.036 mm și o mediană cu o valoare de 0.001 mm.

Toate cazurile au fost reevaluate la 3 săptămâni de la momentul stabilirii diagnosticului, pentru a reevalua parametrii ecografici și starea fătului. De aceea am considerat important de observat cum s-au modificat dimensiunile stomacului și raportul SC/AC după acest interval. Așadar, la 3 săptămâni de la stabilirea inițială a diagnosticului de atrezie esofagiană, analizând caracteristicile stomacului fetal am constatat următoarele: cea mai mică valoare a circumferinței gastrice a rămas tot 0.10 mm, iar valoarea maximă obținută a fost tot 34.3 mm. Valoarea medie a dimensiunilor obținute a fost de 11.38 mm, iar mediana 0,10 mm. Coeficientul de asimetrie calculat pentru acest parametru este de 0.67, comparativ cu 0.41 calculat la momentul diagnosticului.

Analizând raportul SC/AC la momentul reevaluării, adică la 3 săptămâni după stabilirea diagnosticului de atrezie de esofag, valoarea minimă a acestuia a fost de 0.00 mm, în timp ce valoarea maximă a fost de 0.13 mm, aceasta fiind mai mare comparativ cu valoarea maximă de la momentul diagnosticului (0.10 mm). În momentul reevaluării, valoarea medie a acestui raport a fost de 0.44 mm, comparativ cu 0.036 mm, iar mediana de 0.001 mm. Distribuția cazurilor de atrezie esofagiană în funcție de raportul SC/AC la reevaluarea după 3 săptămâni, a prezentat un coeficient de asimetrie de 0.41, comparativ cu 0.67 cât a fost calculat la momentul diagnosticului.

Am analizat de asemenea și greutatea nou-născuților după naștere, aceasta variind de la 1280 la 2920 grame, în funcție de vârsta gestațională la care a avut loc nașterea,

precum și de patologii neonatale asociate. Greutatea medie a lotului de nou-născuți a fost de 2150 grame iar mediana de 2300 grame. Distribuția cazurilor din lotul analizat în funcție de greutatea fetală la momentul nașterii este de tip gaussian, iar curba de distribuție este de tip leptocurtic.

În ceea ce privește valorile scorului APGAR obținut la naștere de subiecții acestei cohorte, ele au variat între 2 și 9, influențând în proporții diferite prognosticul fetal post-partum. Pentru acest parametru a fost calculată o valoare medie de 4.91, cu o mediană de 4.5. Un alt parametru ultrasonografic investigat la feții cu atrezie esofagiană este dilatația esofagului distal (*Neck Pouch sign*). Am măsurat diametru esofagului distal la toate cele 12 cazuri incluse în studiu și am constatat prezența semnului Pouch la 7 cazuri, adică la feții cu atrezie esofagiană și fistulă traheo-esofagiană

Tabel VII. 2. Parametrii investigați în funcție de prognosticul fetal

		NR	%	DA (N=4)	NU (N=8)
STOMAC FETAL	Absent	7		2/4	5
	Dimesiuni scazute	5		2/4	3
POLIHIDRMNIOȘ ASOCIAT	Da	8		2/4	6
	Nu	4		2/4	2
DILATAȚIE	Da	7		2/4	5
ESOFAGULUI	Nu	5		2/4	3
DISTANTA	Normala	6		2/4	4
TRAHEE-ESOFAG	Scazuta	6		2/4	4
SC LA MOMENTUL DIAGNOSTICULUI		10.2 mm		9.8 mm	10.4 mm
AC LA MOMENTUL DIAGNOSTICULUI				229.75 mm	205.75 mm
SC/AC LA MOMENTUL DIAGNOSTICULUI				0.0036	0.037
TIP NAȘTERE	Spontană	5/12		2/4	3/8
	Operație cezariană	7/12		2/4	5/8

După analiza separată a variabilelor independente constând în vârsta gestațională la momentul diagnosticului și la naștere, greutatea la naștere, tipul de atrezie esofagiană (cu sau fără fistulă), calea de naștere aleasă, indexul de lichid amniotic precum și numărul deceselor, am utilizat datele obținute pentru a face corelații între acestea, și parametrii ecografici, cu scopul de a obține un algoritm optim de analiză a indicilor ultrasonografici, în vederea îmbunătățirii prognosticului fetal. Vom reda în continuare coeficienții de corelație obținuți pentru fiecare dintre aceste variabile, menționând deopotrivă gradul de semnificație statistică pe care aceste corelații le au, în funcție de valoarea lui p. Aceste valori le-am redat utilizând un cod de culori.

În ceea ce privește vârsta gestațională la diagnostic, aceasta se corelează pozitiv puternic cu SC și AC la momentul stabilirii diagnosticului și tot pozitiv, însă cu o putere mai redusă a coeficientului de corelație, cu prezența semnului *Pouch* și cu distanța între trahee și esofag. De asemenea, aceeași variabilă se corelează negativ puternic cu cantitatea de lichid amniotic decelată amniotic. Dintre toți acești coeficienți de corelație stabiliți între variabilele independente, semnificație statistică au doar corelația dintre vârsta gestațională la diagnostic și SC, respectiv AC măsurate la diagnostic și cantitatea de lichid amniotic.

Tipul de atrezie esofagiană este important de cunoscut întrucât prezența sau absența fistulei traheo-esofagiene poate modifica managementul cazului. În ceea ce privește corelația acestei variabile cu parametrii ecografici, după cum putem observa în tabelul VII.10., ea se corelează puternic pozitiv cu prezența ecografică a semnului *Pouch*, cu SC la momentul diagnosticului și la naștere, cu AC la naștere, cu raportul SC/AC la naștere și cu o putere mai slabă, cu distanța trahee-esofag. Totodată, o corelație negativă intermediară o stabilește cu cantitatea de lichid amniotic.

Rata de deces se corelează slab pozitiv cu toți parametrii ecografici, cu excepția SC la diagnostic, AC la naștere și cantității de lichid amniotic, cu care se corelează negativ, slab. Niciunul dintre acești coeficienți de corelație nu atinge însă semnificație statistică, conform informațiilor generate de valorile lui p.

Tabel VII. 3.Corelograma asociată coeficienților de corelație Spearman stabiliți între variabilele analizate în studiu – atrezie esofag

+1  -1

	SC LA DIAGN.	SC LA NAȘTERE	SEMNUL POUCH	DISTANȚA TRAHEE ESOFAG	SC/AC DIAGNOSTIC	AC LA NAȘTERE	SC/AC LA NAȘTERE	ASPECTUL STOMACULUI	AC LA DIAGN	CANTITATEA LA
TIPUL ATREZIEI DE ESOFAG	0.786	0.683	1.000	0.507	0.560	0.563	0.465	0.371	0.416	-0.598
GREUTATE LA NAȘTERE	0.708	0.562	0.417	0.725	0.368	0.690	0.333	0.589	0.291	-0.590
VG LA NAȘTERE	0.688	0.509	0.478	0.818	0.349	0.862	0.119	0.578	0.273	-0.605
VG LA DIAGNOSTIC	0.737	0.454	0.467	0.291	0.179	0.207	0.432	0.025	0.996	-0.822
SCOR APGAR	0.379	0.186	0.422	0.367	0.081	0.216	0.124	0.397	0.362	-0.649
DECES	0.000	0.057	0.239	0.000	0.053	-0.307	0.256	0.120	0.205	-0.250
DISPENSARIZARE SARCINĂ	-0.329	-0.228	-0.239	-0.354	-0.133	-0.717	0.154	-0.120	-0.102	0.250
CALEA DE NAȘTERE	-0.602	-0.355	-0.371	-0.507	-0.153	-0.465	-0.171	-0.314	-0.710	0.837

VII.2. Malformații congenitale intestin subțire

VII.2.1. Parametri ultrasonografici măsurați în scop diagnostic și prognostic – Atrezia duodenală

În prezentul studiu prospectiv au fost incluse un număr de 18 de sarcini diagnosticate cu atrezie duodenală prenatal, în perioada 1 ianuarie 2014-31 decembrie 2018, pentru care am efectuat investigațiile necesare aplicării algoritmului mai sus menționat.

Criteriile de includere în studiu a pacientelor au fost următoarele: vârsta gestațională - stabilită prin calcularea datei ultimei menstruații, sarcină unică, diagnostic de atrezie duodenală stabilit antenatal. Criteriile de excludere din studiu a pacientelor au fost următoarele: sarcinile multiple, sarcinile cu feți având atrezie duodenală la care a avut loc

avortul spontan <24 săptămâni de gestație, diagnostic prenatal de atrezie jejunală și ileală (un număr de 3 respectiv 1 caz)

În funcție de vârsta gestațională la care s-a stabilit diagnosticul, sarcinile au fost monitorizate sistematic, evaluând ecografic parametrii ce pot afecta rezultatele și prognosticul nou-născutului. Am evaluat și monitorizat toate pacientele internate cu diagnosticul de atrezie duodenală fetală, din perioada de studiu ante menționată. Datele demografice materne au fost ilustrate deja în capitolul V.

Algoritm de diagnostic, monitorizare și evaluare a rezultatelor perinatale și a prognosticului fetal

Diagnosticul de atrezie duodenală este un diagnostic strict ecografic, putând fi stabilit cel mai frecvent în jurul vârstei gestaționale de 20-24 săptămâni de gestație, însă în funcție de caracteristicile ecografice, poate fi stabilit și >16 săptămâni de sarcină. Având în vedere proveniența preponderent din mediul rural a pacientelor incluse în studiu, dispensarizarea incompletă a sarcinii, sau lipsa completă a dispensarizării precum și momentul primei consultații prenatale, diagnosticul de atrezie duodenală a fost stabilit la vârste gestaționale diferite, situate în intervalul 18-39 săptămâni. Diagnosticul ecografic al acestei patologii se stabilește pe baza următoarelor semne: dilatația stomacului cu apariția semnului „Double bubble”, prezența hidramniosului. Pentru evaluarea severității patologiei și îmbunătățirea prognosticului și a rezultatelor fetale, am evaluat următorii parametri ecografici: circumferința stomacului, prezența polihidramniosului (IA>18 cm), SC/AC (raportul dintre circumferința stomacului și circumferința abdominală), circumferința zonei de dilatație a duodenului, semnul *double bubble*, SC/CD (raportul dintre circumferința stomacului și circumferința duodenului).

Acești parametri au fost corelați cu diferite variabile pentru a demonstra dacă există un coeficient de corelație și dacă aceste corelații dețin sau nu semnificație statistică. Variabilele studiate au fost: vârsta gestațională în momentul diagnosticului, vârsta gestațională la naștere, greutate fetală la naștere, scorul Apgar, calea de naștere, decesul neonatal. Vârsta gestațională minimă la care a fost stabilit diagnosticul de atrezie duodenală a fost de 21 săptămâni de gestație, vârsta gestațională maximă fiind de 34 săptămâni. Vârsta gestațională medie la care s-a stabilit diagnosticul de atrezie duodenală a fost 28.3 săptămâni cu o mediană de 28.5 săptămâni. Întârzierea prezentării la medic pentru efectuarea controalelor obstetricale de rutină au reprezentat principalul factor ce a determinat întârzierea stabilirii diagnosticului acestei malformații.

În ceea ce privește modul de distribuție a valorilor vârstelor gestaționale în momentul stabilirii diagnosticului de atrezie duodenală, în figura de mai jos observăm o distribuție normală a acestora, respectând curba lui Gauss. Un aspect caracteristic atreziei duodenale este reprezentat de identificarea ecografică a semnului double bubble. Această imagine considerată patognomonică pentru atrezie de duoden a fost identificată în 83,33% dintre cazurile examinate pentru realizarea acestui studiu, în timp ce 16,67 % dintre feții afectați nu au prezentat o astfel de imagine ultrasonografică. Excesul de lichid amniotic sau polihidramniosul, asociază de cele mai multe ori o malformație fetală care împiedică resorbția lui, sau o patologie ce determină eliminarea lui în exces de către făt. În lotul nostru

de studiu, polihidramniosul, definit printr-un index de lichid amniotic peste 18 cm, a fost regăsit în 88,89% dintre cazuri, în timp ce 11,11 % dintre sarcini au prezentat o cantitate de lichid amniotic în limita normalităţii. Am urmărit de asemenea şi incidenţa deceselor neonatale în lotul de studiu, dorind să asociez parametrii ultrasonografici cu prognosticul fetal în perioada post-partum. Am observat că decesul a survenit în 31.58% din cazuri. Faptul că în perioada post-partum feţii au fost transferaţi în diferite centre de Chirurgie Pediatrică în vederea soluţionării pe cale chirurgicală a malformaţiilor congenitale, nu a permis o urmărire riguroasă pe timp lung a acestora. Aşadar, valorile ilustrate în figura de mai jos indică incidenţa deceselor neonatale în perioada imediat post-partum, până în momentul transferului către centrele de Chirurgie Pediatrică.

În continuare voi prezenta valorile parametrilor ecografici analizaţi la fiecare dintre cazurile incluse în acest lot de studiu. Cea mai redusă valoare a circumferinţei stomacului fetal a fost de 61,88 mm, în timp ce cea mai mare a fost de 123,26 mm, cu o medie de 98,53 mm. Analizând concomitent şi valorile circumferinţei abdominale, am realizat raportul dintre circumferinţa stomacului şi circumferinţa abdominală, în vederea stabilirii unei corelaţii între valorile obţinute şi alte variabile antemenţionate. Aşadar, cea mai mică valoare a acestui raport la momentul diagnosticului a fost 0,37, iar cea mai mare 0,4, cu o medie de 0,4. Toate cazurile au fost reevaluate la 3 săptămâni de la momentul stabilirii diagnosticului, pentru a reevalua indicii ecografici prestabiliţi, precum şi starea de bine fetală. Aşadar, am măsurat din nou circumferinţa stomacului la fiecare dintre cazuri şi am recalculat valorile raportului SC/AC. Pentru circumferinţa stomacului, la 3 săptămâni după stabilirea iniţială a diagnosticului de atrezie duodenală, am observat că cea mai redusă valoare a fost de 74,7 mm, iar cea mai crescută de 132,2 mm, cu o medie de 109,6 mm. Comparând aceste valori cu cele obţinute la primul consult, observăm o tendinţă de creştere evidentă a dimensiunilor stomacului fetal. Totodată, valorile raportului SC/AC au fost cuprinse la 3 săptămâni după evaluarea iniţială în intervalul 0,37-0,4, fără a observa diferenţe notabile între cele două măsurători.

După analiza în dinamică a acestor parametri ultrasonografici, am considerat oportun să analizez şi vârsta gestaţională la naştere a acestor copii, pentru a putea stabili dacă poate exista o corelaţie între acest parametru şi datele ecografice, precum şi alte variabile pe care le voi prezenta în continuare. Aşadar, în ceea ce priveşte vârsta gestaţională la naştere, valoarea minimă a fost de 30 de săptămâni de gestaţie, iar cea maximă, 40 săptămâni de gestaţie, cu o medie la 36,9 săptămâni, şi o mediană de 38 săptămâni. Distribuţia acestor valori, indică un peak al naşterilor între 38-40 săptămâni, cu o frecvenţă relativă de 50%, şi este o distribuţie normală, de tip gaussian. Forma curbei de distribuţie este leptocurtică. Am analizat de asemenea şi greutatea la naştere a feţilor cu această malformaţie şi am corelat valorile obţinute cu valorile parametrilor ultrasonografici. În lotul de studiu, cea mai redusă greutate la naştere a fost de 1560 grame, iar cea mai mare a fost de 3670 grame, cu o medie de 2535 grame. Curba de distribuţie a valorilor este de tip leptocurtic, iar distribuţia nu este de tip gaussian. Scorul APGAR la naştere a fost de asemenea analizat. Cel mai mic scor din acest lot a fost 4, iar scorul APGAR maxim a fost 9,

cu o medie a valorilor de 7. Curba de distribuție a valorilor scorurilor APGAR la naștere este leptocurtică, iar modelul de distribuție nu respectă curba lui Gauss.

După analiza separată a variabilelor antemenționate, am utilizat datele obținute pentru a face corelații între acestea, cu scopul de a obține un algoritm optim de analiză a indicilor ultrasonografici, în vederea îmbunătățirii prognosticului fetal. Voi reda în continuare indicii de corelație obținuți pentru fiecare dintre aceste variabile, menționând deopotrivă gradul de semnificație statistică pe care aceste corelații le au, în funcție de valoarea lui p . Aceste valori ale lui p le-am redat utilizând un cod de culori.

Tabel VII. 4. Sumar al variabilelor incluse în analiza statistică a diagnosticului prenatal și prognosticului atreziei duodenale

		NR	%
ATREZIE DUODENALĂ		18	
VG LA MOMENTUL DIAGNOSTICULUI (SĂPTĂMÂNI)		28.33 săptămâni	
DOUBLE BUBBLE	Da	15/18	83.33
	Nu	3/18	16.67
POLIHIDRAMNIOS ASOCIAT	Da	16/18	88.89
	Nu	2/18	11.11
ANOMALII ASOCIATE	Da	9/18	50
	Nu	9/18	50
RAPORT SC/CD	0.5-1	11/18	61.11
	>1	7/18	38.88
DECES NEONATAL	Da	6/18	33.33
	Nu	12/18	66.67


- *SC – circumferința stomacului; VG- vârsta gestațională

Vârsta gestațională la momentul stabilirii diagnosticului se corelează pozitiv puternic cu circumferința stomacului în acel moment, cu circumferința abdominală la diagnostic, cu circumferința duodenului la diagnostic și cu prezența semnului ecografic de *double bubble*. De asemenea, toate aceste corelații pozitive sunt semnificative din punct de vedere statistic, întrucât valoarea lui p este mai mică de 0,05. O corelație negativă foarte slabă a fost stabilită între vârsta gestațională la diagnostic și circumferința stomacului și a abdomenului la naștere, precum și raportul SC/AC la naștere. Valorile lui p mai mari decât 0,05 indică faptul că acești coeficienți de corelație nu au semnificație din punct de vedere statistic. Circumferința duodenului la naștere se corelează slab pozitiv cu vârsta gestațională la diagnostic, în timp ce între SC/CD la momentul stabilirii diagnosticului, SC/CD la naștere și vârsta gestațională la diagnostic am observat un coeficient de corelație negativ, slab. Dintre acestea, doar coeficientul de corelație dintre vârsta gestațională la diagnostic și raportul SC/CD la naștere este semnificativ statistic ($p=0.0076$).

În ceea ce privește corelațiile dintre vârsta gestațională la naștere și parametrii ecografici analizați, am obținut următoarele: aceasta se corelează pozitiv foarte puternic cu SC la naștere și cu AC la naștere. De asemenea, valorile mici ale lui p indică valoarea semnificației statistice ale acestor coeficienți de corelație. O corelație statistică foarte slabă și negativă se stabilește între vârsta gestațională la naștere și restul parametrilor ecografici: SC, AC și CD la diagnostic, SC/AC la diagnostic și la naștere, SC/CD la diagnostic și la naștere, precum și cantitatea de lichid amniotic și prezența semnului *double bubble*.

Toți acești coeficienți de corelație sunt nesemnificativi din punct de vedere statistic. Greutatea la naștere este o altă variabilă analizată și corelată cu parametrii ecografici. Aceasta s-a corelat moderat pozitiv cu SC și AC la naștere, iar valorile lui p (0.006 și 0.004) au demonstrat și valoarea statistică a acestor coeficienți de corelație. În ceea ce privește coeficientul de corelație dintre greutatea la naștere și CD la naștere, acesta a indicat o corelație

Tabel VII. 5.Corelograma (valorile statistice) asociată(e) coeficienților de corelație Spearman stabiliți între variabilele analizate în studiu-atrezie duodenală

+1  -1

	AC LA DIAGN	SC LA DIAGN	SC LA NAȘTERE	AC LA NAȘTERE	DOUBLE_ BUBBLE	CD LA DIAGN	SC/AC LA DIAGN	SC/AC LA NAȘTERE	CD LA NAȘTERE	ANOMALII_ ASOCIATE	SC/CD LA DIAGN	SC/ CD LA NAȘTERE
VG LA DIAGN	0.980	0.977	-0.091	-0.088	0.623	0.691	0.299	0.000	0.412	-0.227	-0.427	-0.490
VG LA NAȘTERE	-0.192	-0.232	0.938	0.945	-0.249	-0.179	-0.124	-0.049	0.301	-0.087	-0.027	-0.121
SCOR APGAR	0.079	0.071	0.412	0.402	0.044	0.345	-0.071	0.148	0.643	-0.493	-0.569	-0.559
GREUTATE	-0.010	0.032	0.477	0.482	0.101	0.109	0.079	-0.064	0.431	-0.632	-0.200	-0.357
DECES	-0.114	-0.136	-0.091	-0.136	-0.316	-0.250	0.062	0.354	-0.386	0.707	0.227	0.353
LA	0.341	0.341	-0.358	-0.358	-0.158	0.170	-0.187	0.000	0.136	0.000	-0.136	-0.273
CALEA DE NAȘTERE	0.132	0.077	-0.473	-0.473	-0.051	0.143	-0.166	0.000	-0.187	0.114	-0.022	0.110

VII.3. Malformații congenitale anorectale

VII.3.1. Parametri ultrasonografici măsurați în scop diagnostic și prognostic – Malformații anorectale

În acest studiu am inclus un număr de 12 de sarcini diagnosticate antenatal cu malformații anorectale, în perioada 1 ianuarie 2014–31 decembrie 2018. Pentru a le înrola în acest studiu, pacientele au trebuit să respecte criteriile de includere menționate mai jos și să nu prezinte niciunul dintre criteriile de excludere:

Criteriile de includere în studiu au fost următoarele : vârsta gestațională stabilită prin calcularea datei ultimei menstruații, sarcină unică, absența altor anomalii congenitale, un diagnostic de malformație anorectală stabilit antenatal.

Criteriile de excludere au fost :sarcinile multiple, cariotipul fetal modificat (diagnostic stabilit în urma amniocentezei),sarcinile cu feți având o malformație anorectală, la care a avut loc avortul spontan <24 săptămâni de gestație.

În funcție de vârsta gestațională la care s-a stabilit diagnosticul, sarcinile au fost monitorizate sistematic, evaluând ecografic în dinamică parametrii a căror relevanță în schimbarea prognosticului fetal ne-am dorit să o ilustrăm.

VII.3.2. Algoritm de diagnostic, monitorizare și evaluare a rezultatelor perinatale și a prognosticului fetal

Diagnosticul de malformație anorectală poate fi stabilit ecografic încă de la vârste mici de sarcină, însă lipsa de specificitate a parametrilor ultrasonografici precum și absența unui protocol de diagnostic clar stabilit, fac diagnosticul mai dificil.

În acest studiu, considerând preponderența pacientelor provenite din mediul rural, ce nu au beneficiat de o dispensarizare corespunzătoare a sarcinii, momentul efectuării primei consultații prenatale a fost tardiv, motiv pentru care și diagnosticul de malformație anorectală a fost stabilit la vârste gestaționale cuprinse în intervalul 20-39 săptămâni.

Diagnosticul ecografic al acestei patologii se stabilește pe baza următoarelor semne: dimensiunile colonului crescute, dimensiunea rectului crescută, absența vizualizării canalului anal, oligoamnios, prezența unor imagini hiperecogene la nivelul intestinului, sugestive pentru calcificări meconiale

Pentru evaluarea severității malformației anorectale și îmbunătățirea prognosticului fetal, am analizat următorii parametri ecografici: dimensiunea colonului la momentul diagnosticului, la reevaluare și la naștere, dimensiunea rectului la momentul diagnosticului, la reevaluare și la naștere, prezența oligoamniosului ($IA < 8$ cm), DC/AC (raportul dintre dimensiunea colonului și circumferința abdominală), DR/AC (raportul dintre dimensiunea rectului și circumferința abdominală), prezența imaginilor hiperecogene meconiale, prezența / absența canalului anal.

Acești parametri au fost corelați cu diferite variabile pentru a demonstra dacă există un coeficient de corelație cu semnificație statistică. Variabilele studiate au fost: vârsta gestațională în momentul diagnosticului, vârsta gestațională la naștere, greutate fetală la naștere, scorul Apgar, calea de naștere, dispensarizarea sarcinii, decesul neonatal.

După cum am menționat mai sus, gradul de dispensarizare al sarcinilor incluse în acest studiu a fost redus, multe dintre paciente prezentându-se tardiv la primul consult obstetrical. Din acest motiv, vârsta gestațională la care a fost stabilit diagnosticul de malformație anorectală (atrezie rectală, atrezie anală și imperforație anală) a variat între 20 și 25 săptămâni, cu o medie la 22,2 săptămâni și o mediană similară, de 22 de săptămâni. Modelul de distribuție al valorilor vârstelor gestaționale la care s-a stabilit diagnosticul este unul normal, care respectă curba lui Gauss. De asemenea, curba de distribuție este de tip leptocurtic, cele mai multe valori încadrându-se în intervalul 21,5-22,5 săptămâni.

În ceea ce privește parametrii ultrasonografici, unul dintre cei mai specifici pentru malformațiile anorectale este dimensiunea colonului, mai precis circumferința acestuia. Valorile în lotul de studiu au variat între 6,6 mm și 9,52 mm, cu o valoare medie de 8 mm și o mediană de 7,87 mm. Un alt parametru evaluat ecografic, a fost valoarea raportului dintre circumferința colonului și circumferința abdominală. Cu cât acest raport este mai crescut, cu atât crește probabilitatea ca un făt să fie afectat de o malformație anorectală. Am observat că cea mai redusă valoare a acestui raport a fost 0,041 iar cea mai mare a fost 0,047, cu o mediană de 0,044. Circumferința colonului reprezintă un element important nu doar la momentul stabilirii diagnosticului, ci și la evaluarea fetală la naștere. După cum putem observa în tabelul de mai jos, valorile circumferințelor colonice au fost net crescute

la naştere, încadrându-se în intervalul 12,53 mm – 25,41 mm, cu o mediană de 17,29 mm. Astfel, creşterea progresivă a circumferinţei colonului până la naştere, peste valorile normale corespunzătoare vârstei gestaţionale sugerează prezenţa unei anomalii la nivel anorectal. Raportul dintre circumferinţa colonului şi abdomenului este de asemenea într-un trend ascendent de la momentul stabilirii diagnosticului şi până la naştere. Am observat ca valoarea minimă a acestui raport a fost de 0,051, cea maximă de 0,072, iar mediana de 0,067, fiind superioară valorii înregistrate iniţial şi valorii normale pentru vârsta gestaţională. Evaluând dimensiunile rectului la momentul diagnosticului putem observa în tabelul VII.33 că acestea s-au încadrat în intervalul 6,62 mm şi 9,055 mm, cu o medie de aproximativ 7,8 mm. Comparându-le cu circumferinţa rectului la naştere, putem observa un trend crescendo. La naştere, dimensiunea minimă înregistrată a fost de 12,84 mm, cea maximă 26,93 mm, cu o medie de 19,67 mm şi o mediană de 18,1 mm, aflându-se peste valorile normale pentru vârsta gestaţională. Valorile raportului dintre circumferinţa rectului şi circumferinţa abdominală la momentul stabilirii diagnosticului au fost cuprinse între 0,041 şi 0,045, cu o mediană de 0,043. La naştere, aceste valori au crescut la 0,052-0,075, având o mediană de 0,07. Analizându-le comparativ cu rezultatele obţinute prin măsurarea circumferinţei colonice, nu observăm diferenţe semnificative între acestea.

La feţii normali, cu canal anal prezent, examinarea ultrasonografică relevă o zonă de hiperecogenitate, cu o hipoecogenitate centrală. La feţii afectaţi, această imagine nu poate fi surprinsă. Din păcate, nevizualizarea canalului anal depinde şi de experienţa examinatorului, motiv pentru care există cazuri când acest semn poate scăpa examinării. În lotul de studiu, la 91,67% dintre feţii afectaţi nu a fost posibilă vizualizarea canalului anal, în timp ce 8,33% au prezentat imaginea tipică antemenţionată. În general, malformaţiile de tub digestiv sunt asociate şi cu alte tipuri de anomalii morfologice congenitale, iar malformaţiile anorectale nu sunt o excepţie. În lotul nostru de studiu, 58,33% dintre cazuri au avut o malformaţie digestivă unică, în timp ce 41,67% dintre feţi au avut şi alte anomalii asociate.

Având în vedere datele antemenţionate, am considerat oportun să analizăm şi rata deceselor în cohorta feţilor cu malformaţii anorectale. Din numărul total de copii diagnosticaţi antenatal cu această patologie, 66,67% au avut o evoluţie favorabilă, în timp ce 33,33% au avut un prognostic nefast.

După analiza separată a variabilelor independente prezentate mai sus, am utilizat datele obţinute pentru a realiza corelaţii între acestea, şi parametrii ecografici (DC, DR, AC, hiperecogenităţile intraabdominale, complexul muscular perianal, cantitatea de lichid amniotic, canalul anal), cu scopul de a obţine un algoritm optim de analiză a indicilor ultrasonografici, în vederea îmbunătăţirii prognosticului fetal.

Voi reda în continuare coeficienţii de corelaţie Pearson obţinuţi pentru fiecare dintre aceste variabile, menţionând deopotrivă gradul de semnificaţie statistică pe care aceste corelaţii le au, în funcţie de valoarea lui p. Corelograma utilizând un cod de culori, în funcţie de puterea corelaţiei statistice.

Tabel VI. 7. Corelograma asociată coeficienţilor de corelaţie Spearman stabiliţi între variabilele analizate în lotul cu malformaţii anorectale

	DC LA DIAGN.	DR LA DIAGN.	AC LA DIAGN.	DR/AC LA NAŞTERE	DR LA NAŞTERE	DC LA NAŞTERE	DC/AC LA DIAGN.	DC/AC LA NAŞTERE	AC LA NAŞTERE	DR/AC LA DIAGN.	CANTITATEA DE LA	PREZENŢA CANALULUI ANAL	HIPER- ECOGENITĂŢI INTRA- ABDOMINALE	PREZENŢA COMPLEXULUI MUSCULAR PERIANAL
VG_DIAGNOSTIC	0.961	0.986	0.986	0.195	0.035	-0.068	0.457	0.053	-0.087	0.057	0.050	0.354	0.026	0.000
SCOR APGAR	- 0.011	0.014	- 0.047	0.655	0.941	0.900	- 0.260	0.533	0.914	- 0.179	-0.100	-0.402	-0.839	0.000
GREUTATE	0.102	0.112	0.035	0.634	0.893	0.825	- 0.090	0.462	0.856	0.053	-0.196	-0.481	-0.769	0.000
CALE_NASTERE	0.220	0.122	0.171	-0.171	-0.514	-0.589	0.516	-0.122	-0.662	0.465	0.371	0.357	0.837	0.000
DECES	0.102	0.000	0.051	-0.307	-0.717	-0.718	0.385	-0.205	-0.821	0.358	0.239	0.426	1.000	0.000

Vârsta gestaţională la momentul stabilirii diagnosticului se corelează puternic ($p < 0.0001$) cu dimensiunea colonului și rectului în acel moment, precum și cu valoarea circumferinței abdominale. Greutatea fetală la naștere se corelează de asemenea puternic și pozitiv cu DR, DC și cu AC la naștere. O corelație mai slabă am observat-o între greutatea la naștere și valorile rapoartelor DR/AC și DC/AC, calculate în ziua precedentă nașterii, însă acești coeficienți de corelație, nu posedă semnificație statistică ($p < 0.01$, respectiv 0.03). De asemenea, greutatea la naștere poate fi corelată cu un coeficient de corelație de 0,699 cu imaginile hiperecogene meconiale intraabdominale, însă față de corelațiile antementionate, aceasta este negativă. În fapt, prezența evidentă a imaginilor hiperecogene intraabdominale sugestive pentru o peritonită meconială se corelează cu o greutate la naștere mai scăzută. Scorul Apgar se corelează puternic pozitiv cu DR, DC și AC la momentul nașterii, și mai slab cu valorile rapoartelor DR/AC și DC/AC la naștere. O corelație puternică însă negativă, o putem observa între scorul Apgar și prezența imaginilor ecogene intraabdominale, ceea ce sugerează o relație de proporționalitate inversă între aceste două variabile. În ceea ce privește calea de naștere, acesta s-a corelat puternic cu o singură variabilă, și anume prezența imaginilor ecogene intraabdominale sugestive pentru o perforație intestinală secundară supradestinderii prin obstacol. În acest caz, a fost necesară extracția fătului într-un timp cât mai scurt prin operație cezariană, pentru a evita stresul la care acesta este supus în timpul unei nașteri normale pe cale vaginală.

Rata de deces a feților cu anomalii congenitale anorectale s-a corelat excelent cu prezența acestor imagini hiperecogene intraabdominale, ceea ce sugerează o rată crescută de mortalitate în rândul copiilor cu perforație intestinală și peritonită meconială. O corelație puternică însă negativă, a fost stabilită între rata deceselor și AC la naștere, și mult mai reduși au fost coeficienții de corelație dintre rata mortalității și DR, AC la naștere.

CAPITOLUL VIII. SENSIBILITATEA ŞI SPECIFICITATEA PARAMETRILOR UTILIZAȚI ÎN MONITORIZAREA PACIENTELOR CU FEȚI DIAGNOSTICAȚI CU MALFORMAȚII DE TUB DIGESTIV

VIII.1. Sensibilitatea și specificitatea parametrilor utilizați în monitorizarea pacientelor cu feți diagnosticați cu atrezie esofagiană

Pentru a evalua sensibilitatea și specificitatea parametrilor analizați pentru monitorizarea pacientelor cu feți diagnosticați cu atrezie de esofag, am analizat curbele ROC pentru diferite variabile, cu scopul de a evidenția corelația dintre acestea și prognosticul fetal nefavorabil, soldat cu deces fetal.

Am investigat dacă, și în ce mod poate influența vârsta gestațională a fătului la momentul stabilirii diagnosticului de atrezie esofagiană, prognosticul fetal. Astfel, am realizat curba ROC și am evaluat vârsta gestațională la diagnostic în raport cu numărul de cazuri cu evoluție nefavorabilă. Aria de sub curbă (AUC) este de 0,641, ceea ce reprezintă un model bun de precizie, cu un interval de încredere 95% între 0,326 și 0,885, fără a fi însă semnificativ statistic. Indexul Youden indică o valoare cut-off de peste 23 săptămâni de gestație, cu o specificitate și sensibilitate pentru aceste parametru de 37,5%, respectiv 100%.

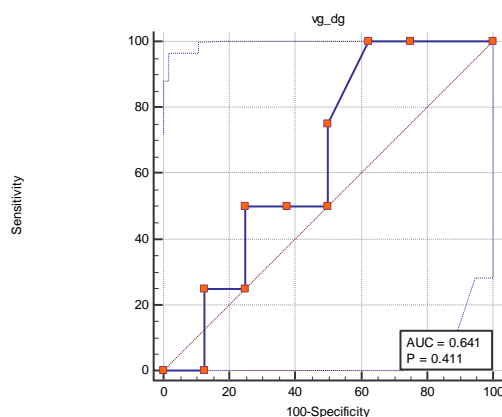


Figura VIII. 1. Curba ROC – vârsta gestațională la momentul stabilirii diagnosticului

Am investigat de asemenea și o serie de parametri ultrasonografici specifici care pot prezice prognosticul nou-născutului cu atrezie de esofag. În acest scop am realizat curbele ROC, evaluând valorile acestor parametri ultrasonografici și numărul de cazuri cu evoluție postnatală nefastă.

Pentru prezența semnului *Pouch* la examinarea ultrasonografică, AUC a fost de 0,625, ceea ce indică un model bun de precizie, cu un interval de încredere 95% între 0,312 și 0,875, și fără semnificație statistică ($p = 0,425$). Valoarea calculată a indexului Youden este de 0,25, iar la feții cu semnul *Pouch* prezent este mult mai probabilă o evoluție nefavorabilă (cut-off peste 0, unde 0 semnifică absența semnului *Pouch*). Sensibilitatea și specificitatea acestui parametru sunt de 75%, respectiv 50%.

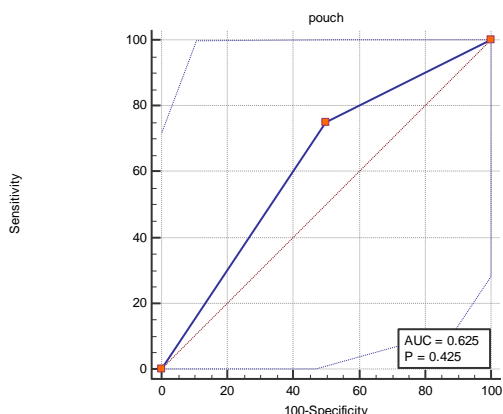


Figura VIII. 2. Curba ROC - semnul Pouch

Pentru raportul SC/AC la naştere, AUC a fost de 0,656, ceea ce indică un model bun de prezicere, cu un interval de încredere 95% între 0,339 şi 0,867, şi fără semnificaţie statistică ($p=0,385$). Valoarea calculată a indexului Youden este de 0,375, iar valoarea cut-off este peste 0,00375, ceea ce sugerează că feţii al căror raport SC/AC la naştere peste această valoare vor avea o evoluţie nefavorabilă. Sensibilitatea şi specificitatea acestui parametru ultrasonografic sunt de 100%, respectiv 37,5%.

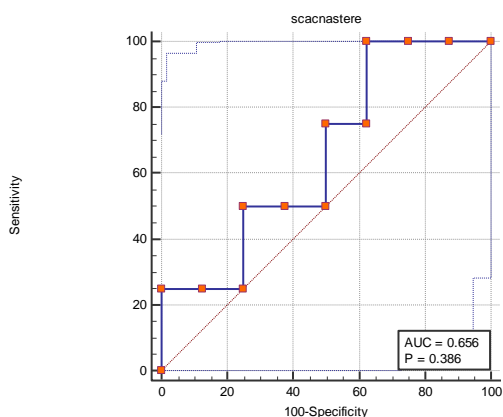


Figura VIII. 3. Curba ROC – SC/AC la naştere

Prezenţa stomacului a fost de asemenea urmărită, şi în cazul în care acesta a fost prezent i-am măsurat dimensiunile. Absenţa stomacului a fost asociată cu un prognostic negativ (valoarea cut-off peste 0, unde 0 reprezintă stomac prezent iar 1 reprezintă stomac absent). Valoarea AUC a fost 0,563 ceea ce indică un model scăzut de prezicere, comparativ cu parametri antemenţionaţi, cu un interval de încredere 95% între 0,260 şi 0,834, şi fără semnificaţie statistică ($p=0,714$). Indexul Youden pentru aspectul ecografic al stomacului a fost 0,125, iar sensibilitatea acestui parametru a fost de 50%, la o specificitate de 62,5%.

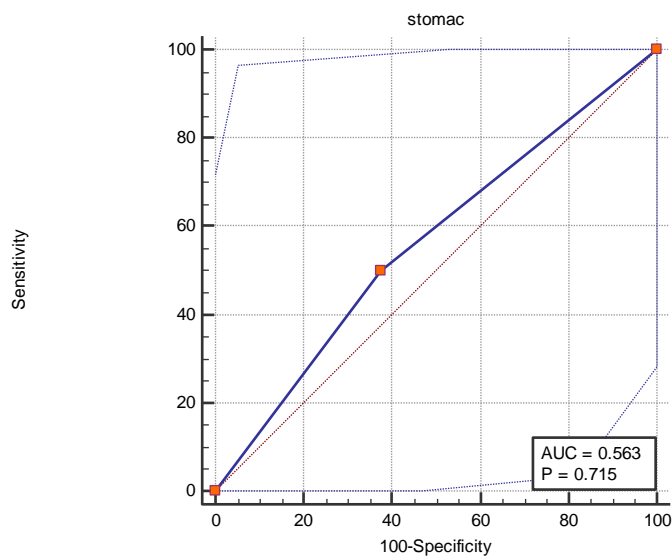


Figura VIII. 4. Curba ROC – aspectul ecografic al stomacului fetal

Din analiza comparativă a curbelor de performanță ROC am dedus că cei mai eficienți parametri care merită urmăriți la feții cu atrezie esofagiană în scopul prezicerii unui prognostic nefavorabil sunt tipul atreziei, absența stomacului vizualizată ecografic, semnul *Pouch*, precum și scorul APGAR primit la naștere. Având în vedere numărul redus de cazuri incluse în studiu, acuratețea valorii statistice a rezultatelor poate fi influențată, fapt demonstrat și prin valorile lui p, ce indică lipsa semnificației statistice a datelor. Așadar, introducerea acestor parametrilor ca metodă de monitorizarea a feților cu atrezie esofagiană poate permite utilizarea lor într-un model predictiv de probabilitate pentru prognosticul neonatal, însă studii viitoare pe loturi mai mari de paciente sunt imperios necesare.

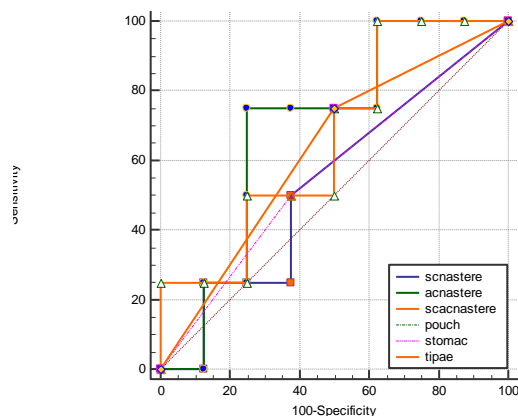


Figura VIII. 5. Analiza comparativă a cubelor ROC în lotul cu atrezie esofagiană

VIII.2. Sensibilitatea și specificitatea parametrilor utilizați în monitorizarea pacientelor cu feți diagnosticați cu atrezie duodenală

Pentru a evalua sensibilitatea și specificitatea parametrilor analizați pentru monitorizarea feților cu atrezie de duoden, atât în timpul vieții intrauterine cât și în perioada

imediat post-partum, am analizat curbele ROC pentru diferite variabile, cu scopul de a evidenția corelația dintre acestea și decesul fetal sau un prognostic fetal nefavorabil.

Vârsta gestațională la momentul stabilirii diagnosticului reprezintă o variabilă interesant de studiat în raport cu evoluția fătului și cu prognosticul post-partum. După cum putem observa în Tabelul VIII.13, AUC pentru vârsta gestațională la diagnostic este 0,611, ceea ce indică un model intermediar de precizie, cu un interval de încredere 95% cuprins între 0,357-0,827, însă fără a atinge semnificație statistică ($p=0,421$). Indexul Youden pentru vârsta gestațională este 0,333. De asemenea, stabilirea diagnosticului la o vârstă gestațională peste 30 de săptămâni reprezintă un factor de risc pentru un prognostic fetal nefavorabil. Sensibilitatea și specificitatea acestui parametru este de 100%, respectiv 33,33%

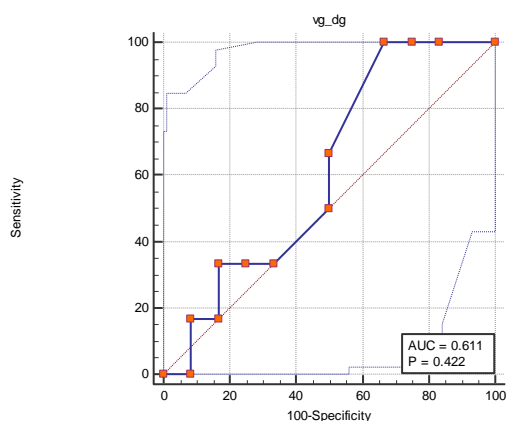


Figura VIII. 6. Curba ROC pentru vârsta gestațională la momentul stabilirii diagnosticului

Anomaliile fetale asociate reprezintă un alt factor de risc pentru creșterea mortalității fetale. AUC pentru prezența anomaliilor congenitale asociate este de 0,875, ceea ce reprezintă un model excelent de precizie, iar valoarea lui p sub 0,001 indică faptul că relația de interdependență dintre cele două variabile este semnificativă din punct de vedere statistic. Valoarea indexului Youden pentru anomaliile congenitale asociate atreziei duodenale este 0,75, iar valoarea cut-off este mai mare ca 0. În condițiile în care 0 reprezintă lipsa anomaliilor asociate iar 1 reprezintă prezența acestora, valoarea cut-off indică faptul că un prognostic nefavorabil este asociat cu prezența anomaliilor multiple. Sensibilitatea acestei variabile este 100%, în timp ce specificitatea pentru predicția prognosticului este de 75%.

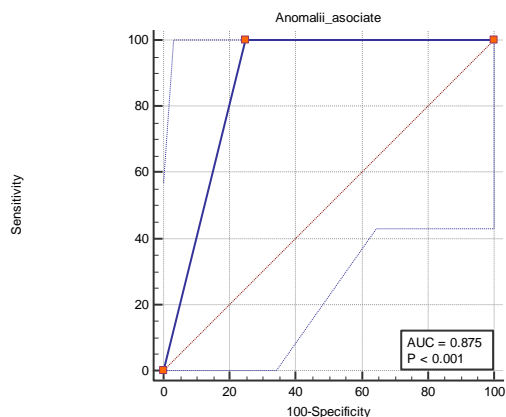


Figura VIII. 7. Curba ROC – anomalii fetale asociate atreziei de duoden

Unul dintre semnele ecografice capabile de a prezice prognosticul fetal nefavorabil este prezența semnelui *double bubble*. AUC pentru acest parametru este 0,542, mai redus față de parametrii analizați mai sus, sugerând un model mai slab de prezicere, și care nu deține semnificație din punct de vedere statistic. Indexul Youden pentru acest parametru este 0,083, iar valoarea cut-off este peste 0. Considerând că am notat cu 0 absența semnelui *double bubble* și cu 1 prezența acestuia, conform valorii cut-off putem concluziona că feții la care putem decela acest semn ultrasonografic pe durata perioadei de gestație au un prognostic mai grav în post-partum, soldat de cele mai multe ori cu deces fetal.

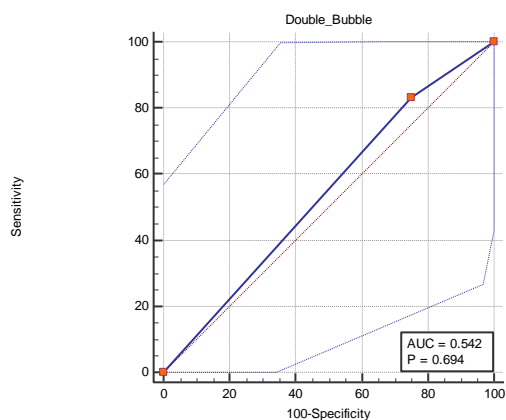


Figura VIII. 8. Curba ROC pentru prezența semnelui *double bubble*

În capitolul anterior am analizat coeficienții de corelație dintre circumferința duodenală și alte variabile, pentru a testa eficacitatea acestui parametru ecografic în diagnosticarea corectă a atreziei duodenale. De asemenea, este important de știut dacă valorile acestei circumferințe influențează sau nu prognosticul fetal. AUC pentru această variabilă este de 0,736, semnificând un model excelent de prezicere, cu un interval de încredere 95% cuprins între 0,479-0,912, și fără semnificație din punct de vedere statistic. Indexul Youden pentru circumferința duodenală este de 0,5 iar sensibilitatea și specificitatea acestei variabile este de 50%, respectiv 100%.

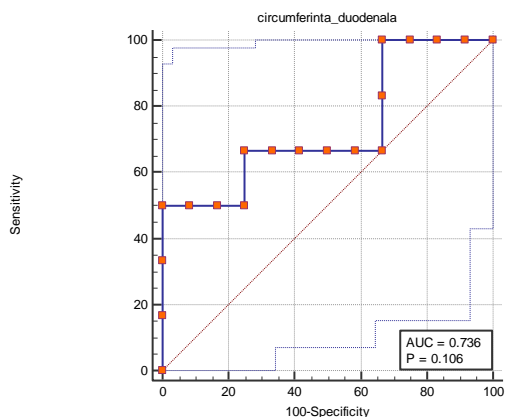


Figura VIII. 9. Curba ROC pentru circumferința duodenală

Pentru raportul Circumferința stomacului/ circumferința duodenului, AUC a fost 0,639, reprezentând un model bun de prezicere a prognosticului fetal nefavorabil. Valoarea lui p de 0,3951 sugerează însă lipsa semnificației statistice a acestui model de prezicere. Pentru acest raport indexul Youden a fost de 0,33, iar valoarea cut-off >1,01 indică faptul că un raport peste această valoare prevestește un prognostic fetal negativ, cu o sensibilitate de 50% și o specificitate de 83,3 %

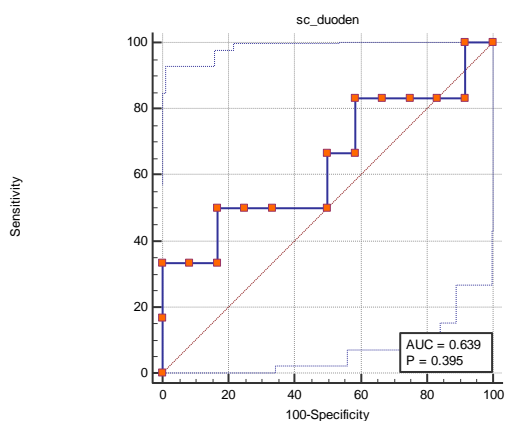


Figura VIII. 10. Curba ROC pentru raportul circumferința stomacului/circumferința duodenului

Analizând dependența deceselor fetale de greutatea fetală la naștere, am realizat curba ROC și am constatat că AUC a fost 0,944, ceea ce reprezintă un model excelent de predicție, cu un interval de încredere 95% situate între 0,727-0,999 și cu semnificație din punct de vedere statistic. Conform datelor am observat ca o greutate la naștere mai mică de 2330 grame, poate prezice cu o sensibilitate de 100% și o specificitate de 91,67% un prognostic fetal nefavorabil pentru copiii cu atrezie de duoden.

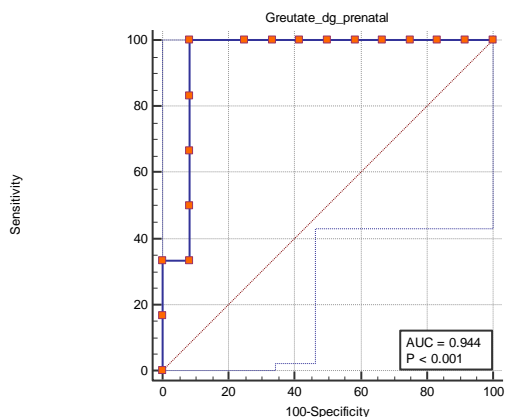


Figura VIII. 11. Curba ROC pentru greutatea la naştere

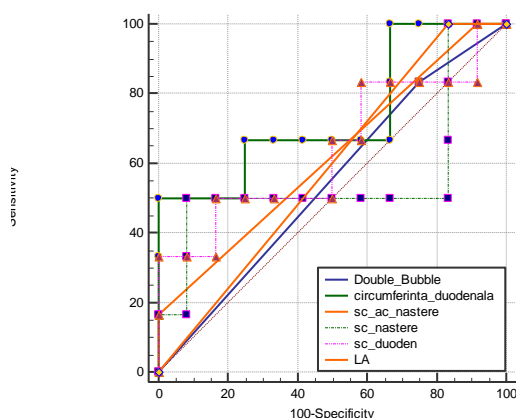


Figura VIII. 12. Analiza comparativă a curbelor ROC în lotul cu atrezie duodenală

VIII.3. Sensibilitatea și specificitatea parametrilor utilizați în monitorizarea pacienților cu feți diagnosticați cu malformații anorectale

Pentru a evalua sensibilitatea și specificitatea markerilor ecografici utilizați în vederea monitorizării feților cu malformații anorectale, am analizat curbele ROC și ariile de sub curbă (AUC) pentru diferite variabile, cu scopul de a evidenția interdependența dintre acestea și prognosticul fetal nefavorabil.

Vârsta gestațională la momentul stabilirii diagnosticului este extrem de importantă întrucât cunoașterea cât mai precoce a tipului de malformație fetală poate modifica prognosticul fetal pe o perioadă mai scurtă sau mai lungă de timp. După cum am observat, AUC pentru vârsta gestațională la diagnostic este 0,516, ceea ce indică un model slab de prezicere a prognosticului fetal, cu un interval de încredere 95% cuprins între 0,223-0,801, ce nu posedă semnificație statistică ($p=0,937$), indexul Youden pentru vârsta gestațională este de 0,125, iar specificitatea și sensibilitatea pe care acest parametru le are în predicția prognosticului fetal sunt de 12,5%, respectiv 75%. După cum putem observa în acest tabel valoarea cut-off pentru vârsta gestațională este de 20 săptămâni, ceea ce sugerează că stabilirea diagnosticului de malformație anorectală peste acest prag ar putea prezice un prognostic nefast.

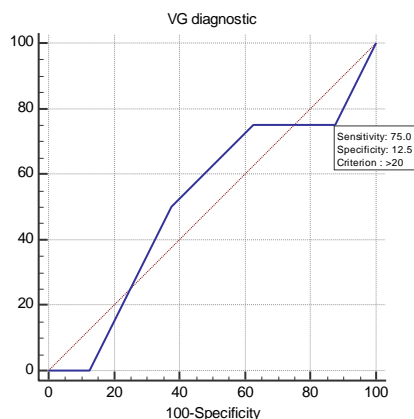


Figura VIII. 13. Curba ROC pentru vârsta gestațională la momentul stabilirii diagnosticului

Dimensiunile colonului fetal au fost evaluate în dinamică pe parcursul sarcinii, după cum urmează: la momentul stabilirii diagnosticului de malformație anorectală, după trei săptămâni și înainte de naștere. Scopul acestei evaluări seriate a fost de a stabili în care dintre aceste trei momente dimensiunile colonului au avut cea mai mare relevanță privind predicția prognosticului fetal. AUC pentru dimensiunile colonului a avut cea mai semnificativă valoare la naștere (AUC -0,938), sugerând un model excelent de predictibilitate a prognosticului fetal. Așadar, cu cât dimensiunile acestui organ sunt mai crescute comparativ cu valorile normale pentru vârsta gestațională, cu atât prognosticul fetal va fi mai rezervat. Pentru valorile înregistrate la naștere, AUC posedă o puternică semnificație și din punct de vedere statistic (p sub 0,0001). Pentru a analiza sensibilitatea și specificitatea acestui parametru ecografic analizat în diferite momente ale sarcinii, am realizat curba ROC, și după cum putem observa, cea mai semnificativă valoare a sensibilității și specificității corespunde dimensiunilor colonului înainte de naștere (75% respectiv 100%). Dimensiunile colonice la momentul stabilirii diagnosticului și la trei săptămâni de la prima măsurătoare au avut o sensibilitate de 75% și o specificitate de 62,5% pentru predicția decesului fetal post-partum.

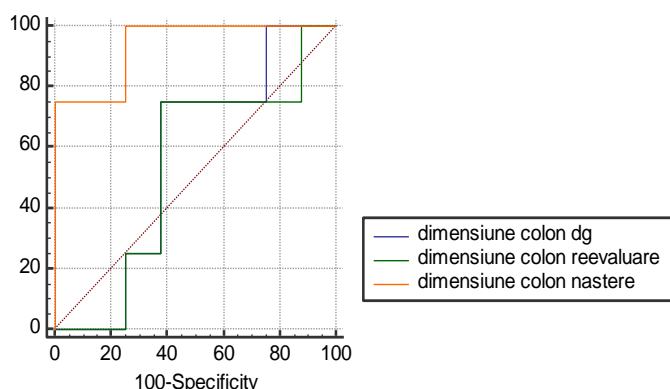


Figura VIII. 14. Curbele ROC pentru dimensiunea colonului la momentul stabilirii diagnosticului, la reevaluare și la naștere

Analiza dimensiunilor colonice a fost suplimentată și cu analiza dimensiunilor rectului în dinamică, respectând aceeași periodicitate a examenelor ultrasonografice. Și în

acest caz, cele mai relevante date privind prognosticul fetal au fost generate de către dimensiunile rectului la naştere. AUC pentru acest parametru la naştere a fost de 0,938, ceea ce reprezintă un model excelent de predicţie a riscului fetal (p sub 0,0001), iar valorile cut-off peste 14,96 mm indică faptul că valorile peste acest prag prezic o evoluţie fetală nefavorabilă. Curbele ROC pentru dimensiunile rectale la momentul stabilirii diagnosticului, la reevaluare şi la naştere indică faptul că cea mai mare specificitate/sensibilitate pentru predicţia prognosticului aparţine dimensiunilor rectului la naştere (100%, respectiv 75%).

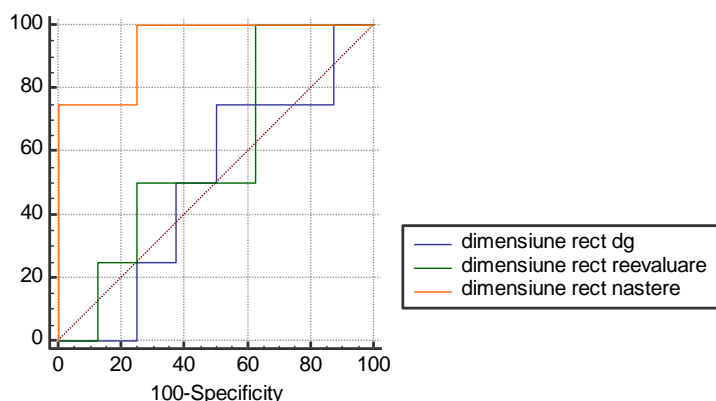


Figura VIII. 15. Curbele ROC pentru dimensiunea colonului la momentul stabilirii diagnosticului, la reevaluare şi la naştere

Respectând acelaşi pattern al periodicităţii examinărilor, am calculat valorile rapoartelor dintre dimensiunea colonului/circumferinţa abdominală (DC/AC), precum şi dintre dimensiunea rectului/circumferinţa abdominală (DR/AC). Cel mai bun model de prezicere al prognosticului fetal utilizând valorile obţinute pentru colon l-am obţinut în cazul raportului DC/AC la naştere, iar pentru rect, în cazul raportului DR/AC la naştere (AUC – 0,734 respectiv 0,719), însă fără a atinge nivelul de semnificaţie statistică. Cea mai mare specificitate/sensibilitate a raportului DC/AC pentru predicţia prognosticului fetal aparţine valorilor acestui raport măsurate la momentul stabilirii diagnosticului de malformaţie anorectală, şi anume 50%, respectiv 100%, în timp ce pentru valorile acestui raport la reevaluare şi la naştere specificitatea şi sensibilitatea au fost de 37,5%, respectiv 100%.

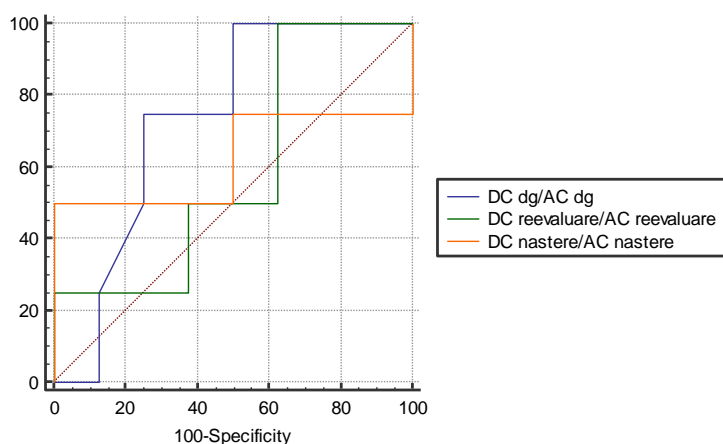


Figura VIII. 16. Curbele ROC pentru raportul dintre dimensiunea colonului şi circumferinţa abdominală la momentul stabilirii diagnosticului, la reevaluare şi la naştere

Curbele ROC pentru raportul dintre dimensiunea rectului și circumferința abdominală la momentul stabilirii diagnosticului, la reevaluare și la naștere. Dintre acestea, valoarea raportului DR/AC la naștere are o sensibilitate și specificitate de 100% respectiv 50% pentru predicția prognosticului fetal nefavorabil, în timp ce valorile aceluiași raport la reevaluare și la naștere au o specificitate și o sensibilitate de 62,5%, respectiv 75%. În aceste condiții, putem concluziona că cel mai specific pentru predicția decesului fetal este raportul DR/AC la naștere.

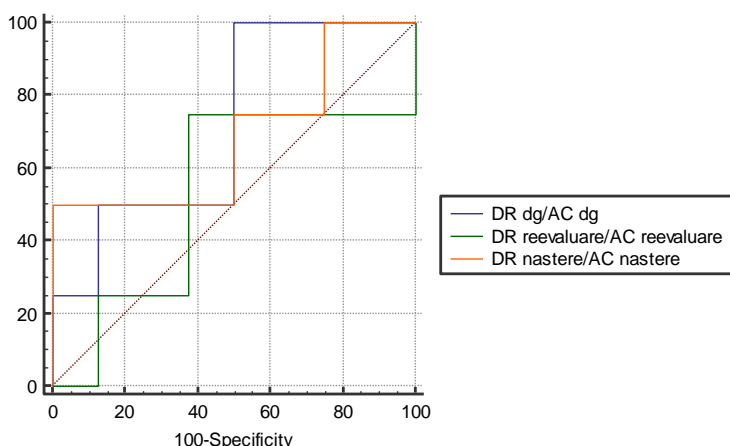


Figura VIII. 17. Curbele ROC pentru raportul dintre dimensiunea rectului și circumferința abdominală la momentul stabilirii diagnosticului, la reevaluare și la naștere

Asocierea uneia sau mai multor malformații suplimentare la feții cu anomalii anorectale, reprezintă un alt factor important în predicția evoluției fătului, atât pe durata vieții intrauterine, cât și post-partum. AUC pentru acest parametru este 0,938, ceea ce reprezintă un model excelent de precizie a prognosticului fetal. De asemenea, valoarea lui p sub 0,0001 indică prezența semnificației din punct de statistic. Valoarea cut-off pentru anomaliile fetale asociate este mai mare decât 0. Considerând că am notat cu 0 absența altor anomalii și cu 1 prezența uneia sau mai multor anomalii suplimentare malformației anorectale, valoarea cut-off indică faptul că prezența cel puțin unei alte malformații congenitale poate prezice un prognostic nefavorabil, cu o sensibilitate de 100% și o specificitate de 87,5%.

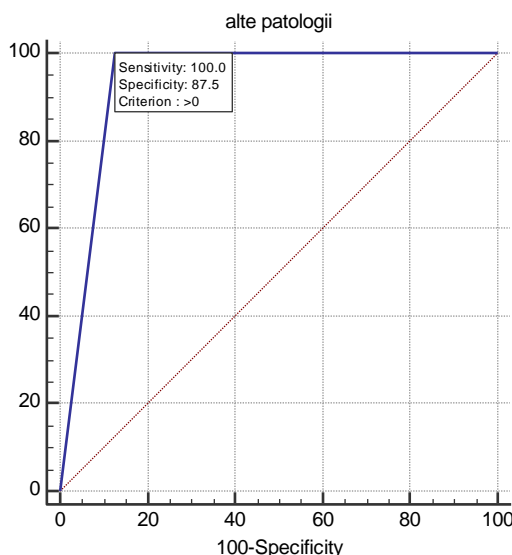


Figura VIII. 18. Curba ROC pentru anomaliile asociate la feţii cu malformaţii anorectale

Greutatea la naştere a acestor feţi de plasează de cele mai multe ori în afara valorilor normale pentru vârsta gestaţională, iar restricţia de creştere intrauterină poate fi de asemenea un factor predictor pentru o evoluţie fetală nefavorabilă. AUC pentru greutatea la naştere a fost de 0,969, ceea ce sugerează un model de precizie excelent pentru prognosticul fetal, pentru un interval de încredere 95% cuprins între 0,687-1, şi cu o valoare a lui p ce indică semnificaţia statistică crescută a acestui parametru. O valoare a greutăţii la naştere sub 1830 grame a fost corelată cu creşterea riscului de deces fetal, cu o sensibilitate de 100% şi o specificitate de 87,50 % a acestei variabile.

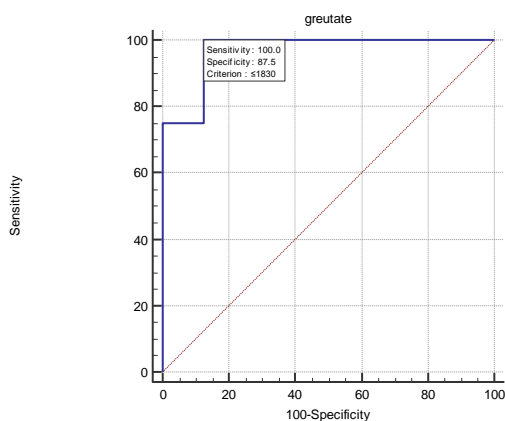


Figura VIII. 19. Curba ROC pentru greutatea la naştere a feţilor cu malformaţii anorectale

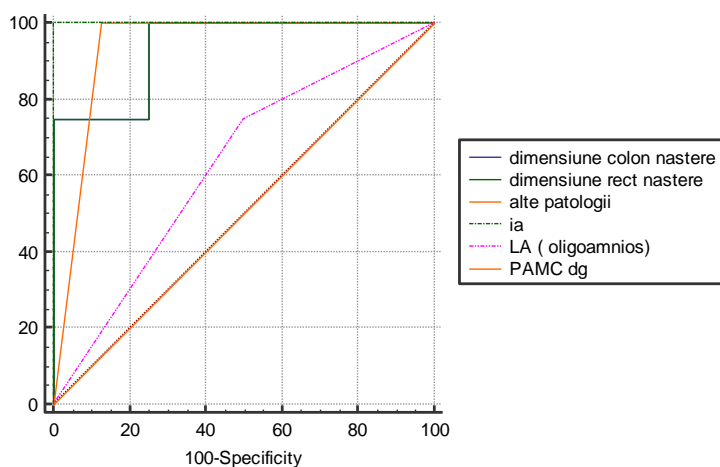


Figura VIII. 20. Analiza comparativă a curbelor ROC în lotul pacienţilor cu malformaţii anorectale

În cazul pacienţilor cu feţi diagnosticaţi cu o malformaţie anorectală, lotul de studiu a fost redus (12 pacienţi) motiv pentru care valoarea analizei statistice poate fi insuficientă pentru a putea concluziona acurateţea folosirii acestor parametri ecografici în vederea optimizării prognosticului fetal. Studiarea cazurilor precum şi introducerea parametrilor ultrasonografici ca metodă de monitorizare a acestor feţi, ar putea permite pe viitor utilizarea acestor parametri într-un model predictiv de probabilitate pentru predicţia prognosticului neonatal.

Capitolul IX. DISCUȚII

Malformațiile congenitale reprezintă o gamă de patologii a căror incidență reprezintă încă un motiv de îngrijorare pentru specialiștii în domeniu. Anomaliile congenitale ce necesită intervenții chirurgicale reparatoare reprezintă de asemenea un subiect actual în literatura de specialitate. Un studiu recent realizat în Albania în anul 2019 (Bakalli et al., 2019), ce a inclus copii cu anomalii congenitale ce au necesitat intervenții chirurgicale în perioada imediat post-partum, a arătat o incidență totală de 0,69-1,18/1000 de nou-născuți vii. Dintre acestea, cele mai numeroase au fost atrezia intestinală, anală și esofagiană, cu incidențe de 23%, 18%, respectiv 16%. Un alt studiu realizat în Irlanda, în anul 2019 (Mathan, 2019), ce a inclus un lot de 13414 pacienți, a arătat o prevalență a anomaliilor congenitale de aproximativ 0,84%. Comparativ cu rezultatele obținute de aceste centre, în Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie „Dr.I.A.Sbârcea” Braşov, în care mi-am derulat studiul în perioada 2009-2018, au fost înregistrate 42407 nașteri cu feți vii, dintre care au fost diagnosticați cu anomalii congenitale 10,81%. Analizând distribuția pe ani a nașterilor cu feți malformați, am observat un trend descendent al acestora în perioada studiată. Cei mai mulți feți cu anomalii s-au născut în anii 2009 și 2011 (771 respectiv 720 nou-născuți), urmând apoi ca numărul acestora să ajungă la numai 269 în 2018, iar cel mai redus număr s-a înregistrat în anul 2015, când numai 231 de nou-născuți au avut una sau mai multe anomalii congenitale. Dintre acestea, în centrul nostru, cele mai frecvente malformații congenitale au fost cele ale sistemului osteo-articular și ale mușchilor (36,11%), urmate de cele ale organelor genitale, ale sistemului circulator și ale ochilor, feței și gâtului. Am observat de asemenea, că punctul central de interes al acestei teze de doctorat, materializat în malformații de tub digestiv, a întrunit un procent destul de slab în clasamentul malformațiilor congenitale, și anume numai 1,01% din totalitatea copiilor născuți în perioada 2009-2018 au fost afectați de o anomalie la nivelul tractului digestiv. După cum putem observa și în alte studii din literatura de specialitate, această categorie de malformații nu afectează un număr foarte mare de copii. Rezultatele studiului irlandez antemenționat (Mathan, 2019) indică o preponderență a anomaliilor neurologice, Temtamy et al. (Temtamy et al., 1998) indică de asemenea o preponderență a anomaliilor de sistem nervos central (29,5%), și a celor musculo-scheletale (20%), iar studiul EUROCARD realizat în 2011 (Loane et al., 2011) plasează anomaliile de tract digestiv către finele clasamentului, cu o prevalență de 16,26/10.000 de nou-născuți vii ($p < 0.001$), după malformațiile sistemului nervos, cardio-circulator și cele pulmonare. Studii mai vechi, precum cel realizat de Dastgiri și colaboratorii în anul 2002, plasează anomaliile de tract digestiv pe locul trei (47 nou-născuți/ 10.000 de nou-născuți vii) după anomaliile congenitale de cord și membre, ceea ce sugerează o descreștere a numărului de cazuri până la momentul actual. În studiul nostru, se menține relativ acest trend descrescător al numărului de cazuri. Cele mai multe s-au înregistrat în anul 2010 (18 cazuri), urmând apoi o scădere graduală a numărului de copii afectați, până în anul 2015, când a fost înregistrat un nou peak (12 cazuri).

În ceea ce privește structura anatomică afectată la feții cu malformații digestive, rezultatele studiului retrospectiv au indicat 23 cazuri de atrezie esofagiană, 29 cazuri de atrezie de intestin subțire, 22 cazuri de anomalii anorectale (atrezie de rect, atrezie anală și

imperforație anală) și 20 de cazuri cu alte malformații digestive (ex: pancreas inelar, boala Hirshprung, duplicație gastrică, etc), însă cu o incidență foarte scăzută a numărului de cazuri. Același pattern de distribuție a malformațiilor de tub digestiv îl ilustrează și studiul EUROCARD (Loane et al., 2011) care a obținut un număr de 2,17 cazuri de atrezie esofagiană /10,000 nou-născuți vii, 1,75 cazuri de atrezie intestinală/10,000 nou-născuți și 2,86 cazuri de atrezie anorectală / 10, 000 nou-născuți. După cum putem observa în acest studiu rezultatele au indicat un număr ușor mai crescut de cazuri cu atrezie anorectală comparativ cu atrezia esofagiană, față de rezultatele obținute în urma studiului meu. Trendul de distribuție a cazurilor de malformații de tub digestiv de-a lungul anilor este influențat, ce mai probabil, de o serie de factori congenitali și de mediu ce au acționat asupra gravidelor, având grade diferite de influență. Cele mai multe dintre gravidele incuse în acest studiu sunt tinere provenite din mediul rural, expuse unei game largi de factori nocivi de mediu, cu un nivel socio-economic mediu sau scăzut și lipsite de educație. Totalitatea acestor factori pe care îi vom discuta în detaliu în cele ce urmează, precum și bagajul genetic al fiecărei paciente au un procent de contribuție la dezvoltarea anomaliilor de tract digestiv. De asemenea, lipsa dispensarizării corespunzătoare a sarcinii în vederea stabilirii precoce a diagnosticului generează imposibilitatea gestionării adecvate a conduitei de urmărire și de management fetal.

Dintre gama vastă de factori de risc care ar putea determina apariția malformațiilor congenitale, în studiul nostru am urmărit ca parametri vârsta gravidelor, mediul de proveniență, nivelul educațional, nivelul socio-economic. În ceea ce privește vârsta maternă în loturile noastre de studiu, acesta a fost distribuită după cum urmează: în lotul cu atrezie esofagiană vârsta mamei a variat între 18-35 de ani, cu o medie de aproximativ 26 de ani, în lotul cu atrezie intestinală vârsta maternă a fost cuprinsă între 16-41 ani, cu o medie de aproximativ 25 de ani, iar în ultimul lot, cel cu atrezie anorectală, vârstele parturientelor au variat între 15-41 de ani, cu o medie de aproximativ 25 de ani. Deși media de vârstă maternă a fost aproximativ similară în cele trei cohorte de studiu, putem observa că pentru ultimele două loturi, vârstele extreme au diferit semnificativ față de lotul cu atrezie esofagiană. Așadar, mamele foarte tinere sau cele foarte în vârstă sunt mai predispuse la a avea un făt cu o anomalie de tract digestiv. În ceea ce privește vârsta parturientelor ce dau naștere unor feți cu orice tip de anomalie congenitală, în cohorta studiată am observat un interval de vârstă cuprins între 15 și 43 de ani, cu o medie de vârstă de aproximativ 27 de ani, puțin mai crescută comparativ cu rezultatele obținute în cazul grupului cu feți având anomalii de tract digestiv. Cele mai multe dintre acestea au avut vârste cuprinse între 25-30 de ani, în timp ce în lotul de interes cele mai multe paciente cu feți afectați s-au situat în intervalul de vârstă 15-20 de ani. Un studiu realizat de Robert et al (Robert et al., 1993) care a inclus 2 693 de copii cu atrezie esofagiană a menționat că vârsta maternă nu influențează riscul de afectare fetală, în timp ce multiparitatea, independent de vârstă, reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea acestui tip de defect congenital. Pentru atreziile intestinale și anorectale, datele privind etatea maternă sunt vagi și inconsistente, și nu sunt legate de riscul de a avea un copil malformat (Materna-Kirylyuk et al., 2009). Un studiu egiptean realizat de Shawky și colaboratorii (Shawky & Sadik, 2011) ,ce a inclus aproximativ 3

milioane de copii cu malformații congenitale, a menționat ca principali factori de risc pentru afectarea fetală următorii: multiparitatea, bolile materne asociate, consumul de toxice, expunerea la poluanți fizici și chimici, și vârsta maternă, fără a preciza însă care intervale de vârstă sunt cele mai riscante pentru concepția unui copil sănătos.

Mediul de reședință a fost un alt factor pe care l-am analizat la cele trei loturi incluse în studiu. În primul rând, din numărul total al parturientelor care au născut un făt cu orice tip de malformație congenitală, 64,55% au avut proveniență rurală. În cazul celor cu feți având malformații congenitale de tub digestiv, datele statistice au arătat în felul următor: proveniență rurală au avut 56,52% din mamele copiilor cu atrezie esofagiană, 51,72% din mamele copiilor cu atrezie intestinală și 55% din mamele copiilor cu malformații anorectale. În acest caz, proveniența predominant rurală a parturientelor incluse în studiu justifică nivelul educațional redus și complianța scăzută a acestora în ceea ce privește gradul de dispensarizare a sarcinilor, motivul principal constând în lipsa de inteligibilitate a gravității consecințelor. În cohortele noastre de studiu, din mamele celor 23 de feți cu atrezie esofagiană, numai 13,04% au avut studii superioare, în timp ce 13,04% au fost fără studii. În lotul al doilea, cu atrezie intestinală, doar 6,9% au urmat studii superioare, în timp ce un procent impresionant de 27,59% au fost fără studii. În lotul al treilea, cel al copiilor cu atrezie anorectală, mamele au urmat studii superioare în 4,55% din cazuri, în timp ce studii superioare au avut doar 27,27% dintre parturiente. Analizând aceste rezultate, putem observa că lipsa informației, expunerea la anumiți factori de risc generată de necunoașterea riscurilor sunt aspecte care pot participa la dezvoltarea unor malformații congenitale de tub digestiv la descendenți, deși în literatura de specialitate datele privind nivelul intelectual și educațional al mamelor acestor copii sunt inconsistente deocamdată.

În ceea ce privește statutul socio-economic, în anul 2013 a fost realizat un studiu de către Institutul Național de Sănătate al femeii, copiilor și adolescenților, ale cărui rezultate au indicat că din 3440 de femei gravide înrolate, majoritatea (62,6%) au raportat că au salarii mai mici sau egale decât salariile minime. De asemenea, a fost verificată asocierea între venitul scăzut al familiei și incidența mai mare a malformațiilor congenitale de orice tip. Condițiile socio-economice precare, venitul și nivelul educațional scăzut, deficiențele nutriționale au fost asociate cu o prevalență mai mare a cazurilor de malformații congenitale ale tubului digestiv (Xavier et al., 2013).

Rangul nașterii este un alt parametru pe care l-am investigat în acest studiu, pentru a putea stabili dacă paritatea poate sau nu să fie considerată un factor de risc pentru apariția anomaliilor congenitale de tub digestiv. Conform rezultatelor obținute, primiparitatea reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea atreziei de esofag sau a atreziei intestinale la făt, în timp ce multiparele sunt mai predispuse la a avea copii cu anomalii anorectale (atrezia de esofag: 52,17% primipare, atrezia intestinală: 48,28% primipare, atrezie anorectale: 50% multipare și 27,2% primipare). Conform datelor din literatură (Arfaksad & Wajahat, 2016), multiparele sunt mai predispuse la a avea copii malformați, observație ce se potrivește studiului nostru doar în cazul gravidelor din lotul 3 de studiu. Pe de altă parte, un studiu realizat de Duong și colaboratorii (Duong et al., 2012) ce a înrolat copii cu multiple tipuri de anomalii congenitale a relatat că nuliparele sunt mai

predispuse la a avea un copil cu atrezie de esofag comparativ cu primiparele, în timp ce multiparitatea nu a fost descrisă ca un factor de risc pentru alte tipuri de malformații congenitale de tub digestiv. În contradictoriu cu rezultatele studiilor prezentate, sunt rezultatele obținute de Robert et al., conform cărora numărul scăzut de nașteri în antecedente, independent de vârsta maternă, reprezintă un factor de risc pentru atrezia esofagiană fetală (Robert et al., 1993). Pe de altă parte, un studiu din 2018 (Al-Jahdali et al., 2018) susține că nu există nicio corelație între numărul sarcinilor avute în antecedente și riscul de a dezvolta atrezie intestinală, incluzând aici și cazurile cu atrezie la nivelul sistemului digestiv inferior.

Există studii conform cărora există o corelație pozitivă între sexul fetal și dezvoltarea unei anumite categorii de malformație congenitală. În studiul nostru, din totalitatea copiilor cu malformații congenitale, 2280 (48.98%) au fost de sex feminin și 2375 (51.02%) de sex masculin. În loturile cu malformații de tub digestiv, rezultatele au indicat următoarele: în lotul cu atrezie esofagiană au fost 56,52% băieți și 43,38% fete, în lotul cu atrezie intestinală a predominat de asemenea sexul masculin, cu 55,17%, iar în lotul 3, cu atrezie anorectală, cel mai afectat a fost sexul feminin, în procent de 54,55%. Un studiu realizat de Black et al. în anul 2020 (Black et al., 2020) a arătat că sexul masculin este mai afectat de malformațiile de tract digestiv comparativ cu sexul feminin ($p < 0,01$). Un alt studiu ale cărui rezultate pledează pentru creșterea riscului de anomalii congenitale digestive (atrezie duodenală) la feții de sex masculin, este cel realizat de Miscia et al., în 2018 (Miscia et al., 2019). Autorii au inclus 140 de cazuri de atrezii duodenale, iar feții au fost 75 de sex masculin și 65 de sex feminin. Așadar, analizând rezultatele obținute prin analiza loturilor de studiu și cele publicate deja în literatura de specialitate, putem aprecia faptul că sexul genetic fetal poate exercita o oarecare influență asupra modului de dezvoltare fetală, însă diferențele între cele două sexe sunt reduse, motiv pentru care nu poate fi considerat neapărat un factor de risc pentru anomaliile congenitale de tract digestiv.

Analizând momentul la care a fost stabilit diagnosticul, am constatat în cadrul studiului nostru o rată scăzută a diagnosticului antenatal. Acest fapt este datorat unei dispensarizări necorespunzătoare a sarcinii și neglijării complicațiilor ce pot descinde din urmărirea neadecvată a unei sarcini de către mediul obstetrician. După cum putem observa, în loturile noastre de studiu, numai 36,36% dintre paciente au avut o sarcină dispensarizată, în timp ce 63,64% și-au neglijat complet sarcina, prezentându-se la spital la vârste mari de sarcină, pentru diferite acuze precum dureri pelviabdominale, lombare, sau contracții uterine dureroase, iar diagnosticul a fost stabilit în Serviciul de Urgență în urma unui consult obstetrical. În lotul cu atrezie esofagiană, 12 gravide au fost diagnosticate prenatal (la aproximativ 28 de săptămâni), iar 11 postnatal, procentele nediferind semnificativ. În lotul 2, cu atrezie intestinală, 18 parturiente au fost diagnosticate prenatal (la aproximativ 28 de săptămâni) și 11 post-partum, iar în cel de-al treilea lot, cel în care am inclus feți cu atrezie anorectală, diagnosticul a fost stabilit înainte de naștere în 12 cazuri (la aproximativ 22/23 săptămâni), și după naștere în 10 cazuri. Comparativ, un studiu realizat de Garabedian și colab. în 2018, care a inclus 1118 nou-născuți vii cu atrezie de esofag, a ilustrat o rată de diagnostic prenatal de 84,8% (Garabedian et al., 2018). Un alt studiu recent ce a inclus 71 de

feţi cu atrezie duodenală (Yang et al., 2018), a obţinut următoarele rezultate privind momentul stabilirii diagnosticului de malformaţie fetală: din cei 71 de feţi, 20 au fost diagnosticaţi prin examen ultrasonografic înainte de 24 de săptămâni de gestaţie, în timp ce 29 din ei au fost diagnosticaţi după 24 de săptămâni. Aşadar, analizând comparativ rezultatele obţinute în centrul nostru cu rezultatele centrelor de pe Mapamond, putem observa o rată mult mai crescută a diagnosticului antenatal în alte centre, cel mai probabil datorată respectării periodicităţii consulturilor obstetricale pe perioada sarcinii. Întârzierea în depistarea cazurilor copiilor malformaţi este un factor de prognostic negativ, întrucât conduce la o întârziere a transportului către o unitate de Chirurgie Pediatrică specializată şi a tratamentului chirurgical necesar reparării defectului parietal.

Cunoaşterea existenţei unei anomalii congenitale la nivelul tractului digestiv fetal poate influenţa, într-o oarecare măsură şi alegerea căii de naştere, precum şi vârsta gestaţională la naştere, în cazul în care se practică operaţie cezariană electivă. Travaliul şi perioada de expulzie expun fătul unui stress suplimentar celui deja generat de malformaţia congenitală, motiv pentru care de multe ori se preferă extracţia fătului prin operaţie cezariană, în situaţia în care fătul este diagnosticat antenatal. În lot cu atrezie esofagiană, 30,43% dintre copii au fost născuţi spontan pe cale vaginală, iar 69,57% extraşi prin operaţie cezariană (9 diagnosticate antenatal şi 4 diagnosticate postnatal). În lotul doi, cu atrezie intestinală, 44,83% dintre parturiente au născut spontan, iar 55,17% prin cezariană (11 diagnosticate antenatal şi 5 diagnosticate postnatal), în timp ce în lotul cu atrezie anorectală 40,91% din naşteri au fost naturale, iar restul de 59,09% au fost operaţii cezariene (5 diagnosticate antenatal si 5 diagnosticate postnatal). Aşadar, feţii antediagnosticaţi au fost născuţi majoritatea prin operaţie cezariană, acest mod de terminare a sarcinii predominând de altfel în toate loturile de studiu, indiferent de momentul stabilirii diagnosticului. În ceea ce priveşte vârsta gestaţională la naştere, rezultatele noastre au arătat astfel: feţii cu atrezie esofagiană s-au născut la o vârstă gestaţională cuprinsă în intervalul 26-39 săptămâni, cu o medie de aproximativ 34 săptămâni; cei cu atrezie intestinală s-au născut la o vârstă gestaţională cuprinsă între 29-40 săptămâni, cu o medie de aproximativ 35 săptămâni, iar cei cu atrezie anorectală s-au născut în intervalul 28-40 săptămâni, cu o medie la aproximativ 35 săptămâni. În cazul în care diagnosticul de malformaţie congenitală de tub digestiv a fost stabilit antenatal, vârstele gestaţionale la naştere au avut următorul pattern: lotul cu atrezie esofagiană- vârsta gestaţională medie la naştere a fost de 33/34 săptămâni, lotul cu atrezie intestinală- vârsta gestaţională medie la naştere a fost de 36/37 săptămâni, şi lotul cu atrezie anorectală – vârsta gestaţională medie la naştere a fost de 34/35 săptămâni. În cazul în care diagnosticul de malformaţie congenitală de tub digestiv a fost stabilit postnatal, vârstele gestaţionale la naştere au avut următorul pattern: lotul cu atrezie esofagiană- vârsta gestaţională medie la naştere a fost de 34/35 săptămâni, lotul cu atrezie intestinală- vârsta gestaţională medie la naştere a fost de 33/34 săptămâni, şi lotul cu atrezie anorectală – vârsta gestaţională medie la naştere a fost de 36/37 săptămâni. Aşadar, stabilirea tardivă a diagnosticului, în perioada post-partum, a influenţat momentul naşterii, prin prelungirea sarcinii până la vârste gestaţionale mai crescute comparativ cu feţii antediagnosticaţi.

Într-un studiu realizat în 2018, pe o cohortă de feţi cu atrezie esofagiană, în care majoritatea au fost diagnosticaţi antenatal, vârsta gestaţională la naştere a fost semnificativ mai crescută la cei cunoscuţi cu atrezie de esofag, comparativ cu cei nediagnosticsaţi (vârsta gestaţională medie 36 săptămâni, cu un interval cuprins între 35-38 săptămâni, versus vârsta gestaţională medie 34 săptămâni, cu un interval cuprins între 32-36 săptămâni) (Garabedian et al., 2018). Un alt studiu realizat de Miscia şi colaboratorii (Miscia et al., 2019), a ilustrat că într-un lot incluzând feţi cu atrezie duodenală, vârsta medie la naştere a fost de 36 +/- 3 zile, rezultatele lor fiind similare cu cele obţinute în studiul de faţă. Conform rezultatelor unui studiu din 2018, privind caracteristicile perinatale ale copiilor cu diferite malformaţii anorectale, aceştia se nasc adesea prematur, cu o medie de vârsta gestaţională la naştere de aproximativ 35 săptămâni, similar cu rezultatele noastre, şi au o greutate la naştere mai mică decât cea corespunzătoare pentru vârsta gestaţională (Svenningsson et al., 2018).

În ceea ce priveşte calea de naştere a feţilor cu diferite tipuri de anomalii de tract digestiv, datele din literatură sunt inconstante şi nu există un consens în ceea ce priveşte modul de naştere al acestor copii. Un studiu realizat de Khorshid şi colaboratorii în Arabia Saudită (Khorshid et al., 2003) a analizat pe o perioadă de 5 ani toate naşterile copiilor cu diferite malformaţii congenitale, şi dintre aceştia 78 au avut atrezie esofagiană, cu sau fără fistulă traheo-esofagiană. Analizând calea de naştere a acestor copii, autorii au observat că rata de supravieţuire a fost de 68% la cei care au fost născuţi pe cale vaginală, şi de 60% la cei extraşi prin operaţie cezariană, concluzia acestora fiind că operaţia cezariană la feţii cu acest tip de malformaţie congenitală nu conferă o certitudine privind evoluţia favorabilă a acestora.

Greutatea la naştere a copiilor cu malformaţii congenitale ale tractului digestiv a fost de asemenea analizată, şi am obţinut următoarele: în lotul feţilor cu atrezie esofagiană greutatea medie la naştere a fost de aproximativ 2158 g, în lotul cu atrezie intestinală – 2339 g, iar în lotul cu atrezie anorectală, valoarea medie a atins 2425 g. După cum putem observa, cel mai mult au luat în greutate pe durata perioadei de gestaţie feţii cu atrezie anorectală. Analizând aceste valori în funcţie de momentul stabilirii diagnosticului, nu am remarcat diferenţe semnificative statistic între greutatea feţilor diagnosticaţi ante- şi postpartum, însă merită subliniat faptul că feţii diagnosticaţi în perioada post-partum, deşi s-au născut la vârste gestaţionale mai mari, au avut greutatea la naştere uşor mai scăzute comparativ cu cei cunoscuţi deja cu o anomalie congenitală.

În literatură, sunt menţionate greutatea la naştere de aproximativ 2560 +/- 752 de grame (Miscia et al., 2019) sau 2507.5 ± 727.5 grame (Tonni et al., 2016) pentru feţii cu atrezie duodenală sau atrezie intestinală la orice nivel. Un alt studiu, realizat de Hall şi colaboratorii (Hall et al., 2019), susţine rolul nutritiv al lichidului amniotic. Conform acestui studiu, în cazul feţilor cu obstrucţie de tract digestiv superior (esofag şi duoden), prin imposibilitatea de a înghiţi lichid amniotic, automat greutatea la naştere va fi mai mică în comparaţie cu greutatea pentru vârsta gestaţională la feţii normali sau la cei cu obstrucţie de tract digestiv inferior. În ceea ce priveşte greutatea la naştere a copiilor cu atrezie esofagiană, aceasta a fost mai mică dacă feţii s-au născut la termen comparativ cu

greutatea la naştere a prematurilor, autorii subliniind corelaţia negativă puternică dintre vârsta gestaţională şi greutatea la naştere. Totodată, aceştia susţin faptul că acest efect al vârstei gestaţionale nu este valabil pentru alte tipuri de atrezie în afară de cea esofagiană.

În ceea ce priveşte scorul APGAR primit la naştere, valorile acestor scoruri au diferit destul de mult între cele trei loturi de studiu. Astfel, dacă 30,43% dintre nou-născuţii cu atrezie esofagiană au primit scorul APGAR 9, în lotul cu atrezie intestinală, doar 20,69% au primit APGAR 9. Totodată, în acest ultim lot, acelaşi procent de copii au primit APGAR 8, respectiv 7, în timp ce procente mult mai mici din cohorta cu atrezie esofagiană au primit APGAR 7 sau 8. În grupul cu atrezie anorectală, valorile scorului APGAR primit la naştere au ilustrat o incidenţă mult mai crescută a suferinţei fetale. În acest grup, cel mai mare scor APGAR înregistrat a fost de 7 (21,91%), în timp ce 19,51% dintre nou-născuţii au primit APGAR 6, şi 17,07% au primit APGAR 5. În funcţie de momentul stabilirii diagnosticului, am remarcat că nou-născuţii diagnosticaţi prenatal cu atrezie esofagiană sau intestinală cu primit scoruri APGAR mai mari comparativ cu cei diagnosticaţi postnatal, în timp ce feţii diagnosticaţi prenatal cu atrezie anorectală au primit scoruri APGAR mai mici la naştere comparativ cu cei diagnosticaţi postnatal.

După ce am comparat rezultatele noastre cu cele publicate în literatura de specialitate, am observat că în ceea ce priveşte feţii cu atrezie esofagiană, scorul APGAR la 5 minute este mai mare sau egal cu 7 în cele mai multe cazuri, ceea ce sugerează că aceşti feţi nu prezintă suferinţă fetală acută intrauterin şi nici la naştere, ci problemele apar după naştere (Khorshid et al., 2003). La feţii cu atrezie intestinală, indiferent de segmentul anatomic la nivelul căruia a fost înregistrată o obstrucţie, Tonni şi colaboratorii (Tonni et al., 2016) au descris scoruri APGAR la naştere de 5.6 ± 2.1 la 1 minut şi 7.6 ± 1.6 la 5 minute, rezultatele obţinute de aceştia fiind similare cu cele obţinute în studiul de faţă. Un alt studiu recent (Al-Jahdali et al., 2018), a inclus copii cu atreziile de tract digestiv: esofagiene, intestinale şi anorectale. Conform rezultatelor obţinute de autorii acestui studiu, valorile scorului APGAR la 1 şi la 5 minute au fost relativ egale, iar Scorul APGAR obţinut după un minut s-a menţinut redus în mod remarcabil şi după 5 minute, comparativ cu alte studii în care acesta urmează un pattern în creştere după 5 minute. Scorul APGAR la 10 minute nu a fost afectat, şi a fost în creştere comparativ cu ceea ce s-a observat după primul minut de viaţă. Eficacitatea scorului APGAR la un minut, aşa cum l-am contorizat noi în studiul de faţă, reprezintă unul dintre subiectele controversate, întrucât multe studii nu corelează primul minut cu starea de bine fetală, ci consideră mai sugestive valorile scorului APGAR la 5 minute şi la 10 minute de la naştere (Dixon et al., 2000).

Atrezia de tract digestiv este de cele mai multe ori asociată cu polihidramnios, ce poate fi obiectivat prin calcularea indexului de lichid amniotic. În studiul de faţă, 66,67% dintre feţii cu atrezie esofagiană, 88,89% dintre cei cu atrezie duodenală, şi 58,33% dintre cei cu atrezie anorectală au avut asociat polihidramnios. În studiul realizat de Al-Jahdali şi colaboratorii (Al-Jahdali et al., 2018), 19,6% dintre feţii cu atrezie intestinală localizată la orice nivel au avut un index de lichid amniotic peste valoarea normală, iar rezultatele unui studiu realizat în 2019 ("DOZ047. 27: Esophageal atresia and polyhydramnios," 2014) au arătat că aproximativ 58% dintre pacienţii cu atrezie esofagiană cu sau fără fistulă traheo-

esofagiană au avut asociată și polihidramnios. De asemenea, Rubio și colaboratorii (Rubio et al., 2017) , au inclus într-un studiu 12 sarcini cu feți având atrezie intestinală (jejunală, ileală și o combinație între atrezie jejunală și anală) și au demonstrat că 8 din 12 cazuri au asociat și polihidramnios. Un alt studiu realizat de Pardy și colaboratorii (Pardy et al., 2019) a arătat că 56,3% din cazurile de atrezie esofagiană asociază o cantitate crescută de lichid amniotic, însoțită deopotrivă de o bulă gastrică de dimensiuni scăzute sau absentă ecografic.

Malformațiile congenitale reprezintă de multe ori o cauză ce sporește morbiditatea și mortalitatea fetală. În studiul de față, principala limitare a contorizării numărului de decese fetale în rândul copiilor afectați a fost reprezentată de faptul că după naștere, aceștia au fost transferați către diferite centre de Chirurgie Pediatrică și nu le-am putut urmări evoluția pe termen mediu și lung. Așadar, am contorizat doar rata deceselor neonatale din perioada în care acești nou-născuți au fost internați în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică Ginecologie Braşov. În aceste condiții, 75% dintre copiii cu atrezie esofagiană, 68,42% dintre cei cu atrezie duodenală și 66,67% dintre nou-născuții cu atrezie anorectală au avut o evoluție favorabilă. Comparând aceste date, putem observa o rată de supraviețuire net superioară în primul lot de studiu.

Totodată, comparând aceste rezultate cu rezultatele altor studii (Al-Jahdali et al., 2018) ce au analizat evoluția post-partum a copiilor cu atrezii la nivelul tractului digestiv, putem observa o diferență semnificativă între ratele mortalității, ce în studiul realizat de Al-Jahdi și colab. au fost de numai 7,8%. Explicația ce poate justifica această diferență consistentă constă într-o dispensarizare antenatală mai serioasă, în stabilirea mai precoce a diagnosticului de malformație congenitală de tract digestiv, precum și în asigurarea unui suport nutritiv în perioada post-partum și în realizarea promptă a intervențiilor chirurgicale reparatoare, în condițiile în care malformația fetală este cunoscută în din viața intrauterină. Un alt studiu, realizat de Malakounides și colaboratorii (Malakounides et al., 2016), au inclus 200 de copii cu atrezie esofagiană și au raportat o rată de supraviețuire a acestora de 93%, comparativ cu rata de supraviețuire a unei cohorte cu aceleași caracteristici analizată în perioada 1993-2004, care fusese de 92,6%. Și în acest caz ratele de supraviețuire ale copiilor cu atrezie esofagiană le-au depășit cu mult pe cele observate în studiul de față.

Pentru analiza diferențiată a impactului evolutiv al parametrilor ultrasonografici, am realizat un studiu prospectiv, împărțind cazurile în trei loturi: lotul 1 – atrezie esofagiană, lotul 2- atrezie duodenală și lotul 3- malformații anorectale. În continuare vom discuta rezultatele obținute pentru fiecare lot în parte privind eficacitatea, sensibilitatea și specificitatea fiecărui parametru ultrasonografic în diagnosticul malformațiilor, precum și corelațiile care pot fi stabilite între rezultatele ecografice și prognosticul vital, precum și între diferite variabile independente. Deopotrivă, vom compara rezultatele proprii cu datele publicate în literatura de specialitate.

Fistula traheo-esofagiană complică în general cazurile fetilor cu atrezie esofagiană. În studiul de față, 58,33% dintre nou-născuți au avut și fistulă traheo-esofagiană, în timp ce numai 41,67% dintre cazuri au fost necomplicate. Comparând aceste rezultate cu datele din literatură, putem observa că într-un studiu realizat pe o perioadă de 5 ani în intervalul 2009-

2014 (Lal et al., 2017) , ce a inclus 396 de cazuri de atrezie esofagiană, 85% dintre acestea au asociat și o fistulă traheo-esofagiană, depășind net numărul cazurilor noastre cu fistulă.

Un alt parametru ecografic analizat în prezentul studiu a fost prezența stomacului la feții cu atrezie esofagiană, și am constatat că în 58,33% din cazuri acesta nu a putut fi decelat ecografic, în timp ce 41,67% dintre feți au prezentat o bulă gastrică de dimensiuni scăzute. Totodată, un studiu realizat de Dall'Asta și colaboratorii (Dall'Asta et al., 2019) susține faptul că dimensiunile stomacului fetal sau absența vizualizării ecografice a acestuia nu pot reprezenta un element de certitudine în stabilirea diagnosticului de atrezie de esofag. În acest studiu, autorii au inclus feți cu atrezie esofagiană și au observat că din 91 de cazuri, 89 au avut dimensiuni normale ale bulei gastrice. Ulterior, analiza 3D a esofagului fetal a permis diagnosticarea atreziei esofagiene. Pardy și colaboratorii (Pardy et al., 2019) au raportat absența bulei gastrice la 50% dintre cazurile de atrezie esofagiană, asociată cu polihidramnios, care are o specificitate de 99,6% și o sensibilitate de 89,9% în diagnosticarea atreziei de esofag. Stringer et al. (Stringer et al., 1995) au raportat o valoare predictivă de 56% la cazurile cu bulă gastrică absentă și polihidramnios, și o sensibilitate de 42% pentru diagnosticul atreziei de esofag. În studiul de față, am obținut o specificitate de 62,5% și o sensibilitate de 50% pentru aspectul ecografic al stomacului fetal în predicția prognosticului fetal.

În situația în care bula gastrică poate fi decelată ecografic, în cele mai multe cazuri, aceasta are dimensiuni reduse în atrezie de esofag, fapt datorat imposibilității fătului de a înghiți lichid amniotic. În studiul de față, am analizat dimensiunile stomacului fetal la momentul diagnosticului și am obținut valori cuprinse între 0,1 -34,3 mm, cu o medie de 13,08 mm. De asemenea, am observat că valorile raportului dintre circumferința gastrică și circumferința abdominală sunt mai reduse la feții afectați, atât la momentul stabilirii diagnosticului, cât și înainte de naștere. De asemenea, în studiul de față am observat că poate fi stabilită o corelație pozitivă între acest parametru și vârsta gestațională la momentul stabilirii diagnosticului, și tipul atreziei esofagiene. Comparând aceste date cu cele publicate în literatura de specialitate, putem observa că Hoopmann și colaboratorii au publicat niște rezultate similare într-un studiu din 2015 (Hoopmann et al., 2015). Conform acestora, circumferința gastrică la feții afectați are valori sub cea de-a 5a percentilă și există o asociere puternică între aceasta și circumferința abdominală, putând și corelată deopotrivă și cu vârsta gestațională, și cu tipul de atrezie esofagiană (cu sau fistulă traheo-esofagiană).

Un alt parametru ecografic analizat a fost prezența unei zone de dilatație a esofagului distal, denumită semn *Pouch*. În studiul de față, 58,33% dintre feții afectați au prezentat semnul *Pouch* la examinarea ecografică, iar 41,67% dintre aceștia, nu. Totodată, prezența acestui semn ultrasonografic sugestiv pentru atrezie de esofag, s-a corelat pozitiv foarte puternic cu tipul de atrezie esofagiană, și a reprezentat un model puternic de prezicere a decesului fetal, cu o sensibilitate și o specificitate de 75%, respectiv 50%. Un studiu recent, a ilustrat rezultatele evaluării ecografice a 75 de femei cu feți afectați de atrezie esofagiană. Dintre aceștia, numai 36% au prezentat semnul *Pouch*, sugerând totodată că distensia hipofaringelui evaluată prin RMN reprezintă un semn mult mai

specific și sensibil pentru depistarea atreziei de esofag, comparativ cu semnul *pouch* (Tracy et al., 2018).

Pe de altă parte, Has și Gunay (Has & Günay, 2004) au realizat de asemenea un studiu pentru a evalua utilitatea semnului *pouch* în depistarea atreziei de esofag. Aceștia au subliniat faptul că prezența unui stomac fetal de dimensiuni reduse asociat cu o cantitate crescută de lichid amniotic au o valoare predictivă redusă, și nu fac decât să crească gradul de incertitudine și anxietatea parentală. În schimb, semnul *Pouch*, care poate fi depistat numai după 26 de săptămâni de gestație, reprezintă un parametru mult mai specific pentru depistarea atreziei esofagiene. Kalache și colaboratorii (Kalache et al., 2000) au sugerat o asociere între localizarea zonei de dilatație și prognosticul vital fetal. Aceștia au susținut faptul că o dilatație esofagiană localizată la nivelul mediastinului are o putere mai mare de precizie a unui prognostic favorabil, comparativ cu feții la care dilatația esofagiană este localizată la nivel cervical, și care au un risc mai mare de complicații.

Distanța trahee-esofag a fost de asemenea analizată în acest studiu, și am testat modul în care aceasta se corelează cu alți parametri fetalii. După măsurarea acestei distanțe, am remarcat faptul că în lotul meu de studiu, 50% dintre cazuri au avut o distanță trahee-esofag normală, în timp ce cealaltă jumătate a coortei a avut o distanță trahee-esofag scăzută. Valorile acestei distanțe s-au corelat pozitiv cu vârsta gestațională la naștere și cu greutatea la naștere, și nu a prezentat niciun grad de corelație cu rata de deces fetal. În literatură nu există încă niciun studiu care să vizeze valoarea predictivă a distanței traheo-esofagiene, motiv pentru care consider că studii largi, realizate pe cohorte mai mari de pacienți ar putea elucida măsura în care distanța traheo-esofagiană, măsurată ultrasonografic intrauterin, ar putea prezice diagnosticul de atrezie esofagiană și prognosticul pe termen mediu și lung.

Pentru lotul 2, în care am inclus strict feții diagnosticați cu atrezie duodenală, am evaluat următorii parametri ultrasonografici: circumferința stomacului, circumferința zonei de dilatație de la nivelul duodenului, prezența semnului *double bubble*, prezența polihidramniosului, și am analizat valorile rapoartelor SC/AC și SC/CD. De asemenea, pentru a putea stabili corelații între acești parametri și alte variabile independente precum vârsta gestațională la momentul diagnosticului și la naștere, greutate la naștere, decesul fetal, etc, am realizat corelațiile Pearson și Spearman. Curbele ROC au servit pentru stabilirea specificității și sensibilității caracteristice fiecărui parametru ultrasonografic. Datele obținute le-am comparat cu rezultatele existente până la momentul actual în literatura de specialitate.

Polihidramniosul este unul dintre parametrii ultrasonografici cei mai frecvent întâlniți la feții cu atrezie duodenală (Partridge & Hedrick, 2018). Un studiu din 2016 (Rattan et al., n.d.), realizat pe o cohortă de 81 de feți cu această anomalie congenitală, a ilustrat un procent de 30% dintre sarcini ce a avut asociat un index crescut de lichid amniotic. Vârsta gestațională medie la naștere a acestor copii a fost de aproximativ 38 de săptămâni, cu o greutate medie la naștere de 2100 +/- 1000 grame. Dintre aceștia, 21% au fost născuți prematur. În studiul de față, din cei 18 feți cu atrezie duodenală, 88,89% au avut polihidramnios, iar vârsta gestațională medie la naștere a fost de 36,9 săptămâni, cu o

greutate medie de 2535 grame. Cei mai mulți copii s-au născut în intervalul 38-40 de săptămâni.

Semnul *double bubble* este un parametru ultrasonografic care indică cu o acuratețe crescută prezența atreziei duodenale. Conform unui studiu recent (Bishop et al., 2020), ce a inclus feții cu acest semn vizualizabil ecografic antenatal din perioada 2008-2017, toate cazurile au avut atrezie de duoden, confirmată postnatal. De asemenea, 62% dintre acești copii au avut și o serie de malformații asociate, cele mai frecvente fiind trisomia 21 și sindromul heterotaxic. Autorii acestui studiu susțin faptul că mutațiile ZIC3 și microdelețiile 4q22.3 reprezintă substratul genetic al unor anomalii care impun și o evaluare genetică a feților cu suspiciune de atrezie duodenală, la care se identifică ultrasonografic semnul *double bubble*. În studiul meu, din 18 sarcini incluse în cohortă, semnul *double bubble* a fost prezent în 83,33% dintre cazuri, în timp ce 16,67% au avut un aspect morfologic normal al secțiunilor prin abdomen. Totodată, 50% dintre feții confirmați postnatal cu atrezie duodenală au avut și alte anomalii asociate, cea mai frecventă fiind sindromul Down (6 din 9 copii afectați). Realizând curba ROC, am observat că sensibilitatea și specificitatea acestui parametru ultrasonografic pentru predicția unui prognostic fetal nefavorabil sunt de 83,3%, respectiv 25%.

Kim et al. (J. Y. Kim et al., 2016) au inclus o cohortă alcătuită din 59 de feți cu atrezie duodenală și au observat că cele mai frecvente anomalii asociate au fost anomaliile cardiace (77,8%) și sindromul Down (15,5%). În ceea ce privește prognosticul fetal, autorii menționează o rată de mortalitate postnatală de 3,5%. De asemenea, au analizat o serie de parametri ultrasonografici (circumferința zonei de dilatație duodenală, indexul de lichid amniotic) și au observat că acestea nu variază semnificativ între feții cu prognostic bun și cei cu prognostic nefast în perioada post-partum, însă dilatația duodenală se corelează pozitiv cu vârsta gestațională ($P < .001$).

În studiul meu, 68,42% dintre copii au avut o evoluție favorabilă, și 31,58% au fost decese post-partum. În ceea ce privește circumferința zonei de dilatație de la nivelul duodenului, am observat că această valoare se corelează puternic cu vârsta gestațională la momentul stabilirii diagnosticului și cu polihidramniosul, și crește direct proporțional cu vârsta gestațională, iar semnul *double bubble* se corelează de asemenea cu vârsta gestațională la naștere. Totodată, numărul anomaliilor asociate se corelează puternic cu rata deceselor și cu greutatea fetală la naștere, dobândind și semnificație din punct de vedere statistic ($P < .001$). Curba ROC pentru dilatația duodenului a indicat o sensibilitate de 50% și o specificitate de 100% pentru predicția prognosticului fetal nefavorabil, iar AUC de 0,5 indică faptul că depistarea ultrasonografică a unei zone de dilatație duodenală are o putere redusă de predicție a complicațiilor atât în perioada post-partum, cât și până la naștere, la copiii cu atrezie duodenală.

În ceea ce privește gradul de predictibilitate al unui prognostic fetal nefavorabil prin prisma anomaliilor asociate, realizând curba ROC am observat că valoarea AUC este de 0,875, ceea ce sugerează faptul că anomaliile asociate sunt un bun predictor al decesului fetal post-partum, sau al complicațiilor de orice fel. Sensibilitatea și specificitatea acestui parametru sunt de 100% respectiv 75%.

Circumferinţa stomacului şi circumferinţa abdominală au fost măsurate întrucât un stomac fetal nevizualizabil, sau cu dimensiuni scăzute, poate fi asociat cu o gamă largă de anomalii, printre care şi atrezia duodenală, şi poate prezice un prognostic fetal rezervat. Atât circumferinţa stomacului, cât şi circumferinţa abdominală şi raportul lor se corelează pozitiv cu vârsta gestaţională şi ar trebui să aibă o distribuţie normală (Pekindil et al., 1998). În studiul nostru SC şi AC s-au corelat individual cu vârsta gestaţională la momentul stabilirii diagnosticului şi la naştere ($P < .001$), însă nu am observat nicio dependenţă a raportului SC/AC cu celelalte variabile analizate.

În ceea ce priveşte raportul dintre circumferinţa stomacului şi dilataţia duodenală, acesta a apărut modificat la feţii cu atrezie duodenală, şi a variat nesemnificativ cu vârsta gestaţională. Analizând curba ROC pentru acest raport, putem observa o sensibilitate de 50% şi o specificitate de 83,3% a acestui raport pentru feţii cu atrezie de duoden. De asemenea, valoarea redusă a AUC, de numai 0,33, indică un model foarte slab de predicţie a complicaţiilor post-partum şi a prognosticului fetal nefavorabil. Aşadar, raportul dintre circumferinţa abdominală şi dilataţia duodenală nu este un instrument foarte util pentru predicţia prognosticului fetal, însă valorile individuale ale circumferinţei gastrice şi ale duodenului ne pot ghida în stabilirea diagnosticului de atrezie duodenală.

Pentru lotul 3, cel în care am inclus feţii cu malformaţii anorectale, am analizat de asemenea o serie de parametri ultrasonografici: dimensiunea colonului şi rectului, prezenţa oligoamniosului, prezenţa imaginilor hiperecogene meconiale, prezenţa sau absenţa canalului anal, prezenţa complexului muscular perianal şi în continuare vom compara rezultatele obţinute cu datele din literatura de specialitate.

Cel mai uşor de evaluat a fost cantitatea de lichid amniotic, care poate fi modificată în anumite cazuri de atrezie anorectală (Stoll et al., 1998). În studiul de faţă, 58,33% dintre sarcini au avut oligoamnios, în timp ce 41,67% dintre feţi au avut o cantitate normală de lichid amniotic. La feţii la care s-a suspionat o imperforaţie anală, anomalie congenitală cel mai frecvent întâlnită în lotul nostru de studiu, s-a analizat deopotrivă şi prezenţa şi dimensiunile canalului anal. Din cei 12 feţi, la 91,67% dintre cazuri nu a fost posibilă vizualizarea canalului anal, şi ulterior, în perioada post-partum, la toţi aceşti nou-născuţi a fost confirmat diagnosticul de imperforaţie anală. Un studiu din 2010 (Elchalal et al., 2010), susţine examinarea ultrasonografică 3D a canalului anal, pentru a creşte acurateţea diagnosticului de imperforaţie anală.

În ceea ce priveşte rata de supravieţuire a feţilor afectaţi, în studiul de faţă 33,33% dintre feţi au decedat în primele ore post-partum, în timp ce 66,67% au avut o evoluţie favorabilă şi a fost posibilă intervenţii chirurgicale reparatoare. Dintre cei 12 feţi incluşi în studiu, 41,67% au avut şi malformaţii asociate, în timp ce 58,33% au avut o malformaţie anorectală izolată. Ratele cele mai mari de mortalitate au fost înregistrate în rândul nou-născuţilor cu malformaţii asociate. AUC pentru anomaliile asociate a fost de 0,938, ceea ce reprezintă un model excelent de precizie a prognosticului fetal nefavorabil şi a complicaţiilor post-partum ($p < 0,0001$). Conform unui studiu realizat de Stoll şi colaboratorii (Stoll et al., 1998) anomaliile congenitale care se asociază cel mai frecvent cu malformaţiile anorectale sunt agenezia renală, anomaliile sistemului genital şi anomaliile cardiace.

Totodată, aceşti feţi au greutateţi mai reduse la naştere iar riscul de naştere prematură este mai crescut. Un alt studiu realizat de Harris şi colaboratorii (Harris et al., 1987) , în care au fost incluse 12 cazuri de feţi cu atrezie anorectală, menţionează 5 cazuri de deces fetal în perioada imediat post-partum şi 4 decese in utero. În ceea ce priveşte diagnosticul ultrasonografic antenatal, acesta s-a bazat în principal pe dilataţia colonului supraicent, care a putut fi măsurată şi comparată. În 42% dintre cazuri, colonul supraicent a prezentat diferite segmente dilatate, în timp ce restul cazurilor au avut un aspect ecografic normal.

Dimensiunile colonului şi ale rectului au fost măsurate şi în lotul nostru de studiu, atât la momentul diagnosticului cât şi în ziua precedentă naşterii, şi am observat o creştere a acestor valori odată cu vârsta gestaţională, dar fără a respecta dimensiunile normale pentru vârsta gestaţională. Realizând curbele ROC pentru dimensiunea colonului la momentul stabilirii diagnosticului şi la naştere am observat că AUC pentru aceste valori la naştere au avut cea mai semnificativă valoare, sugerând un model excelent de predictibilitate a prognosticului fetal. Aşadar, cu cât dimensiunile colonului sunt mai crescute comparativ cu valorile normale pentru vârsta gestaţională, cu atât prognosticul fetal va fi mai rezervat. Pentru valorile înregistrate la naştere, AUC posedă o puternică semnificaţie şi din punct de vedere statistic ($p < 0,0001$). Pentru dimensiunile rectului, care au fost măsurate atât în momentul stabilirii diagnosticului cât şi înainte de naştere, AUC a fost de 0,938, ceea ce reprezintă un model excelent de predicţie a riscului fetal ($p < 0,0001$). Valorile încadrate peste valoarea cut-off de 14,96 mm prezic o evoluţie fetală nefavorabilă.

Bronshtein şi colaboratorii (Bronshtein et al., 2017) au sugerat într-un studiu realizat în anul 2016, că dilataţia colonului sigmoid, asociată cu o dextropoziţie a acestuia, ar putea sugera o atrezie anală. Regresia dilataţiei sigmoidiene şi revenirea acestuia în poziţie anatomică fără nicio intervenţie sugerează un prognostic fetal favorabil. În lotul nostru de studiu, niciunul dintre feţi nu a prezentat dilataţia sigmoidului.

Obstrucţia intestinală, indiferent de nivelul anatomic la care este localizată, se soldează, în anumite cazuri, cu o dilataţie exagerată a intestinului supraicent, care se poate finaliza prin perforaţie şi extravazarea meconiului de la nivelul lumenului intestinal. În aceste condiţii, apare ca şi complicaţie severă peritonita meconială, care generează un prognostic fetal nefavorabil. Conform unui studiu realizat de Grant şi colaboratorii (Grant et al., 1990), caracteristicile ecografice în aceste cazuri relevă prezenţa de calcificări intraabdominale, care apar ca o serie de imagini punctiforme hiperecogene, cunoscute sub denumirea de enterolitiază. În lotul nostru de studiu, am identificat de asemenea imagini ecogene intraabdominale şi am realizat curba ROC pentru a identifica gradul de predictibilitate al prognosticului fetal nefavorabil în aceste cazuri. Prezenţa acestor hiperecogenităţi intraabdominale pot prezice un prognostic nefavorabil cu o specificitate de 87,5% şi o sensibilitate de 75%. La feţi cu dezvoltare morfologică normală, prezenţa complexului muscular perianal poate fi evaluată ecografic, însă în cazul celor cu malformaţii anorectale acest complex nu este prezent de cele mai multe ori. Un studiu realizat de Ochoa şi colaboratorii (Ochoa et al., 2012) a inclus 189 de feţi cu risc crescut de malformaţii anorectale. Dintre aceştia, la 175 a putut fi evaluat ecografic atât complexul muscular

perianal, cât și canalul anal. În celelalte 14 cazuri rămase, s-au constatat următoarele: absența complexului muscular perianal, absența canalului ana, dilatația colonului distal (în 64,3% din cazuri) și enterolitiază (în 35,7% din cazuri). Sensibilitatea de depistare a atreziei anorectale a fost de 100%, cu o specificitate de 99% și o valoare predictivă pozitivă de 93%. În studiul de față, complexul muscular perianal a fost vizualizat în 9 din 12 cazuri de atrezie anorectală, iar specificitatea acestui parametru a fost de 100%, însă cu o sensibilitate extrem de redusă. În concluzie, valoarea predictivă obținută de noi, comparativ cu alte studii, a fost foarte scăzută.

Concluzionând, consider că având în vedere numărul redus al cazurilor evaluate în vederea efectuării acestui studiu, este evidentă necesitatea unor studii pe loturi mai vaste de pacienți pentru a aduce în prim plan utilitatea acestor parametri ecografici ca teste de screening/diagnostic la copiii diagnosticați cu malformații ale tractului digestiv în perioada prenatală.

Capitolul X . CONCLUZII

1. Malformațiile congenitale de tract digestiv reprezintă o categorie de anomalii aflată în scădere în zilele noastre, care afectează un număr din ce în ce mai redus de nou-născuți.
2. Majoritatea gravidelor ce au un făt cu orice tip de malformație de tract digestiv sunt tinere cu proveniență rurală și cu un statut socio-economic modest.
3. Primiparele sau nuliparele sunt mai predispuse la a avea un făt cu atrezie de tract digestive superior, în timp ce multiparitatea este un factor de risc pentru atreziile anorectale.
4. Sexul genetic fetal poate exercita o oarecare influență asupra modului de dezvoltare fetală, însă diferențele între cele două sexe sunt reduse, motiv pentru care genul nu poate fi considerat neapărat un factor de risc pentru anomaliile congenitale de tract digestiv.
5. Gradul de dispensarizare a sarcinilor în centrul nostru continuă să fie redus (36,36% dintre parturientele cu feți afectați), motiv pentru care, cel mai frecvent, malformațiile de tract digestiv sunt diagnosticate tardiv (în medie la aproximativ 24-28 săptămâni de gestație), sau chiar în perioada post-partum.
6. Diagnosticul antenatal de malformație congenitală de tract digestiv se asociază, atât la nivel mondial, cât și în studiul prezent, cu o creștere a procentului de nașteri programate și în speță, a procentului de operații cezariene. Am observat de asemenea și o creștere a prematurității (34-37 săptămâni), fără a avea însă consecințe asupra evoluției post-partum.
7. Greutățile medii la naștere ale feților cu malformații congenitale de tract digestiv se situează aproximativ în intervalul 2100-2500 grame. Feții cu malformații anorectale au în general greutăți la naștere superioare celor cu malformații de tract digestiv superior, cu excepția cazurilor care se complică cu peritonită meconială și la care pot fi vizualitate ecografic imagini hiperecogene intraabdominale.
8. Prezența malformațiilor extradigestive crește probabilitatea de diagnostic precoce al malformațiilor de tract digestiv, prin creșterea gradului de suspiciune, fiind cunoscută asocierea din cadrul unor sindroame plurimalformative (ex: trisomia 21, VACTER, VACTERL).
9. Imposibilitatea vizualizării bulei gastrice sau dimensiunile scăzute ale acesteia reprezintă semne ecografice sugestive pentru atrezia esofagiană, însă cu sensibilitate redusă, întrucât mulți dintre feții afectați pot avea un stomac cu aspect și dimensiuni normale.
10. Semnul *Pouch* se corelează puternic cu tipul anatomic de atrezie esofagiană și prezența lui reprezintă un model puternic de prezicere a decesului fetal.
11. Semnul *double bubble* este un parametru ultrasonografic care indică cu o acuratețe crescută prezența atreziei duodenale. Majoritatea feților la care acest semn este vizualizabil, pot avea malformații asociate, cele mai frecvente fiind trisomia 21, sindromul heterotaxic și malformațiile congenitale de cord.
12. Dimensiunile duodenului se corelează puternic cu vârsta gestațională la momentul stabilirii diagnosticului și cu cantitatea de lichid amniotic.

13. Dimensiunile colonului și rectului, precum și circumferința abdominală la feții cu malformații anorectale se corelează cu vârsta gestațională la naștere, cu scorul APGAR precum și cu ratele de deces.
14. Prezența complexului muscular perianal nu este utilă în diagnosticul malformațiilor anorectale, poate genera diagnostice fals pozitive și nu poate fi corelată cu niciuna dintre variabilele analizate în acest studiu.
15. Prezența calcificărilor intrabdominale la feții cu malformații anorectale, vizualizabile ultrasonografic sub forma unor imagini hiperecogene, sugerează diagnosticul de peritonită meconială secundară perforației intestinale apărută prin supradistensie și se corelează pozitiv cu rata mortalității și cu calea de naștere. La acești copii, numărul operațiilor cezariene este net superior față de cazurile necomplicate
16. Prin studiul prezent dar și prin majoritatea studiilor similare din literatura de specialitate s-a demonstrat utilitatea diagnosticului prenatal pentru prognosticul pacienților cu malformații congenitale de tract digestiv. În aceste condiții, introducerea screeningului prenatal pentru depistarea anomaliilor de tract digestiv ar putea îmbunătăți semnificativ evoluția și prognosticul acestor pacienți.
17. La nivel național se impune introducerea unui protocol pentru direcționarea nașterilor copiilor diagnosticați antenatal cât și a nou-născuților diagnosticați postnatal cu malformații digestive critice, sau fiind parte integrantă dintr-un sindrom plurimalformativ, către un centru terțiar care poate asigura suportul necesar pentru acești pacienți, și ulterior către un serviciu de Chirurgie Pediatrică, în vederea realizării tratamentului chirurgical de specialitate.

Limitele studiului

- Una dintre principalele limitări ale acestui studiu a fost numărul redus de cazuri
- Faptul că studiul a fost derulat într-un centru terțiar, nu reflectă situația reală din spitalele teritoriale
- Prezentarea tardivă a gravidelor la medic și lipsa de cooperare privind efectuarea morfologiei fetale în trimestrele 2 și 3 de sarcină, nu permit stabilirea precoce a diagnosticului de malformație congenitală de tract digestiv
- Au fost excluse din studiu cazurile cu transferuri inter spitalicești multiple, la ale căror foi de observație inițiale nu am avut acces
- Faptul că după externare feții au fost transferați către diferite centre de Chirurgie Pediatrică, nu a permis urmărirea acestora iar ratele de deces nu reflectă în totalitate situația reală

Capitolul XI . APLICABILITATEA PRACTICĂ A STUDIULUI. CONTRIBUȚII PERSONALE

Atât în România, cât și pe plan mondial, sunt foarte puține studii privind malformațiile congenitale de tract digestiv, și în principal parametrii ultrasonografici care ar putea fi urmăriți pentru o detectare precoce a acestor anomalii și pentru predicția prognosticului fetal.

SOLUȚII PROPUSE în urma cercetărilor efectuate pe această temă:

- Realizarea unui program de informare a gravidelor privind riscurile de dezvoltare a unei malformații congenitale de tract digestiv, modalitățile de management, complicațiile posibile și implicațiile sociale pentru viitor nou-născut
- Îmbunătățirea ratei de diagnostic prin instruirea ginecologilor pentru depistarea ultrasonografică a anomaliilor de tract digestiv
- Realizarea programelor de screening ultrasonografic pentru malformațiile congenitale de tract digestiv
- Introducerea scanării prin RMN pentru confirmarea diagnosticului la cazurile dubitabile
- Stabilirea unui circuit oficial la nivel național al nou-născuților afectați între maternitățile teritoriale, centrele terțiare și Spitalele de Chirurgie Pediatrică
- Stabilirea unor măsuri optime pentru a scurta timpul de transport între Maternitate și Serviciul de Chirurgie Pediatrică, pentru cazurile critice
- Colaborarea constantă a obstetricianului cu chirurgul pediatru, încă din momentul stabilirii diagnosticului, pentru a decide de comun acord cu acesta conduita cea mai potrivită fiecărui caz, în ceea ce privește planul de naștere

CONTRIBUȚII PERSONALE

1) Contribuții cu caracter de sinteză

Pentru perioada studiată am efectuat sinteze în ceea ce privește:

- Elementele de embriologie ale tractului digestiv
- Aspectele epidemiologice ale malformațiilor tubului digestiv
- Elementele de etiopatogeneză
- Clasificarea malformațiilor congenitale digestive și ale sindroamelor malformative
- Screening-ul și diagnosticul prenatal al malformațiilor congenitale
- Dispensarizarea sarcinii și alegerea cailor de naștere
- Managementul postnatal al malformațiilor congenitale de tub digestiv

2) Contribuții cu caracter științific experimental

- Studiu retrospectiv derulat în perioada 2009-2018, privind caracteristicile materno-fetale în cazurile cu malformațiile congenitale de tract digestiv.
- Studiu prospectiv observațional în perioada 2014-2018 asupra feților diagnosticați cu malformații congenitale de tract digestiv, în vederea evaluării evoluției stării

fătului cât și a prognosticului neonatal, în funcție de valorile parametrilor ultrasonografici specifici pentru fiecare tip de patologie în parte.

3. Valorificarea și diseminarea rezultatelor cercetării în mediul academic științific

- Efectuarea rapoartelor de cercetare științifică specifice fiecărui an de studiu din cadrul programului de cercetare
- Participarea la manifestări științifice care au avut ca tema malformațiile congenitale fetale
- Publicarea de articole în publicații ISI și BDI
- Finalizarea tezei de doctorat

4. Noutatea tezei de doctorat

- Unul dintre obiectivele acestei teze de doctorat a fost depistarea unor parametri ultrasonografici utili pentru diagnosticarea malformațiilor de tract digestiv și pentru predicția prognosticului fetal, ceea ce reprezintă un element de noutate în România la momentul actual, având în vedere numărul redus al studiilor realizate pe această temă.
- Analiza multivariată a variabilelor introduse în studiu
- Aplicabilitatea utilizării parametrilor ecografici pentru cazurile nou diagnosticate cu aceste patologii
- Optimizarea diagnosticului feților cu malformații congenitale digestive

5. Direcții viitoare de cercetare

- ❖ Continuarea studiului prospectiv pe o perioadă mai lungă de timp, ce va fi soldată cu înrolarea unui număr mai mare de cazuri și cu creșterea semnificației statistice a rezultatelor obținute până la momentul actual
- ❖ Colaborarea cu un serviciu de imagistică în vederea realizării unei scanări RMN a feților suspecți de o malformație congenitală de tract digestiv, în vederea comparării informațiilor obținute prin ultrasonografie cu cele obținute în urma RMN-ului efectuat de gravidă.
- ❖ Efectuarea unei baze de date online cu malformațiile congenitale din județul Braşov

BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

- Åberg, A., Westbom, L., & Källén, B. (2001). Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. In *Early Human Development* (Vol. 61, Issue 2). [https://doi.org/10.1016/S0378-3782\(00\)00125-0](https://doi.org/10.1016/S0378-3782(00)00125-0)
- Achiron, R., Adamo, L., & Kassif, E. (2020). From screening chromosomal anomalies to early diagnosis of fetal malformations. In *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* (Vol. 32, Issue 2, pp. 128–133). <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000611>
- Akçora, B., & Eriş, Ö. (2010). A newborn with duodenal atresia and a gastric perforation. *African Journal of Paediatric Surgery*, *7*(1), 33–35. <https://doi.org/10.4103/0189-6725.59359>
- Al-Jahdali, F., Alsanja, M. A., Almagushi, A. A., Alsaqqat, M. T., & Alnamshan, M. K. (2018). Risk factors and short outcome of bowel atresia in neonates at Tertiary Hospital. *African Journal of Paediatric Surgery*, *15*(2), 108–110. https://doi.org/10.4103/ajps.AJPS_65_17
- Alexander, F., Johanningman, J., & Martin, L. W. (1993). Staged repair improves outcome of high-risk premature infants with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Journal of Pediatric Surgery*, *28*(2), 151–154. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(05\)80261-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(05)80261-1)
- Arfaksad, A., & Wajahat, Y. (2016). Frequency of Fetal Congenital Anomalies and Associated Risk Factors Observed in Pregnant Women in a Public Sector Hospital of Karachi. In *Annals-Ashkmdc.Org*.
- Arvatescu CA, Dimienescu OG, Martinescu C, Dracea L, Mironescu A, Anastasiu C, M. M. (2017). A retrospective study of the gastrointestinal congenital malformations. *Bulletin of the Transilvania University of Brasov*, *10*(59).
- Auffray, C., & Noble, D. (2009). Origins of systems biology in William Harvey's masterpiece on the movement of the heart and the blood in animals. *International Journal of Molecular Sciences*, *10*(4), 1658–1669. <https://doi.org/10.3390/ijms10041658>
- Axt-Fliedner, R. M., & Wolter, A. (2016). Prenatal Diagnosis and Management of Abnormal Fetal Development in the Third Trimester of Pregnancy. In *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment: Seventh Edition* (pp. 599–659). <https://doi.org/10.1002/9781118981559.ch14>
- Azizi, S., Mohammadi, R., & Mohammadpour, I. (2010). Surgical repair and management of congenital intestinal atresia in 68 calves. *Veterinary Surgery*, *39*(1), 115–120. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2009.00611.x>
- Bakalli, I., Kola, E., Lluca, R., Celaj, E., Sala, D., Gjeta, I., Sallabanda, S., & Klironomi, D. (2019). Surgical congenital anomalies in Albania: incidence, prenatal diagnosis and outcome. *World Journal of Pediatric Surgery*, *2*(1), e000012. <https://doi.org/10.1136/wjps-2018-000012>
- Beckwith, J. B. (2012). Congenital malformations: From superstition to understanding. In *Virchows Archiv* (Vol. 461, Issue 6, pp. 609–619). <https://doi.org/10.1007/s00428-012-1330-z>
- Benacerraf, B. R., Benson, C. B., Abuhamad, A. Z., Copel, J. A., Abramowicz, J. S., Devore, G. R., Doubilet, P. M., Lee, W., Lev-Toaff, A. S., Merz, E., Nelson, T. R., O'Neill, M. J., Parsons, A. K., Platt, L. D., Pretorius, D. H., & Timor-Tritsch, I. E. (2005). Three- and 4-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology: Proceedings of the American institute of ultrasound in medicine consensus conference. *Journal of Ultrasound in Medicine*, *24*(12), 1587–1597. <https://doi.org/10.7863/jum.2005.24.12.1587>
- Benailly, H. K., Lapierre, J. M., Laudier, B., Amiel, J., Attié, T., De Blois, M. C., Vekemans, M., & Romana, S. P. (2003). PMX2B, a new candidate gene for Hirschsprung's disease. *Clinical Genetics*, *64*(3), 204–209. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2003.00105.x>
- Bhatia, A., [Internet], B. B.-S., & 2018, U. (2018). Embryology, Gastrointestinal. *Ncbi.Nlm.Nih.Gov*.
- Bianca, S., & Ettore, G. (2003). Isolated esophageal atresia and perinatal risk factors. *Diseases of the Esophagus*, *16*(1), 39–40. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2050.2003.00283.x>
- Bischoff, A., Levitt, M. A., & Peña, A. (2013). Update on the management of anorectal malformations. In *Pediatric Surgery International* (Vol. 29, Issue 9, pp. 899–904). <https://doi.org/10.1007/s00383-013-3355-z>
- Bishop, J. C., McCormick, B., Johnson, C. T., Miller, J., Jelin, E., Blakemore, K., & Jelin, A. C. (2020). The Double Bubble Sign: Duodenal Atresia and Associated Genetic Etiologies. *Fetal Diagnosis and Therapy*, *47*(2), 98–103. <https://doi.org/10.1159/000500471>
- Black, A. J., Lu, D. Y., Yefet, L. S., & Baird, R. (2020). Sex differences in surgically correctable congenital anomalies: A systematic review. *Journal of Pediatric Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.01.016>
- Brent, R. L. (2004). Environmental Causes of Human Congenital Malformations: The Pediatrician's Role in Dealing with These Complex Clinical Problems Caused by a Multiplicity of Environmental and Genetic Factors. *Pediatrics*, *113*(4)

II), 957–968.

- Bronshtein, M., Gover, A., Beloosesky, R., & Blumenfeld, Z. (2017). Transient Distention of Right Posterior Located Sigma, a New Sonographic Sign for the Prenatal Diagnosis of Anal Atresia. *Journal of Clinical Ultrasound*, 45(3), 160–162. <https://doi.org/10.1002/jcu.22426>
- Burgmeier, C., & Schier, F. (2012). The role of laparoscopy in the treatment of duodenal obstruction in term and preterm infants. *Pediatric Surgery International*, 28(10), 997–1000. <https://doi.org/10.1007/s00383-012-3136-0>
- Burjonrappa, S., Crete, E., & Bouchard, S. (2011). Comparative outcomes in intestinal atresia: A clinical outcome and pathophysiology analysis. *Pediatric Surgery International*, 27(4), 437–442. <https://doi.org/10.1007/s00383-010-2729-8>
- Burkardt, D. D. C., Graham, J. M., Short, S. S., & Frykman, P. K. (2014). Advances in Hirschsprung disease genetics and treatment strategies: An update for the primary care pediatrician. *Clinical Pediatrics*, 53(1), 71–81. <https://doi.org/10.1177/0009922813500846>
- Calisti, A., Oriolo, L., Giannino, G., Spagnol, L., Molle, P., Buffone, E. L., & Donadio, C. (2012). Delivery in a tertiary Center with co-located surgical facilities makes the difference among neonates with prenatally diagnosed major abnormalities. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 25(9), 1735–1737. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.663819>
- Calisto, S. T.-B. E. M., & 2007, U. (2007). *Langmans's Embriologie Medicală ed. a 10-a*.
- Cardoso, R., Rosa, M., Fabiano, R., Ricardo, P., Zen, G., & Paskulin, G. A. (2013). Congenital heart defects and extracardiac malformations Cardiopatii congênitas e malformações extracardíacas Cardiopatías congénitas y malformaciones extracardíacas. In *Rev Paul Pediatr* (Vol. 31, Issue 2).
- Cavoretto, P., Giorgione, V., Cipriani, S., Viganò, P., Candiani, M., Inversetti, A., Ricci, E., & Parazzini, F. (2017). Nuchal translucency measurement, free β -hCG and PAPP-A concentrations in IVF/ICSI pregnancies: systematic review and meta-analysis. In *Prenatal Diagnosis* (Vol. 37, Issue 6, pp. 540–555). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/pd.5052>
- Celli, J. (2014). Genetics of gastrointestinal atresias. In *European Journal of Medical Genetics* (Vol. 57, Issue 8, pp. 424–439). <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.06.007>
- Chéhab, G., Fakhoury, H., Saliba, Z., Issa, Z., Faour, Y., Hammoud, D., & El-Rassi, I. (2007). Congenital heart disease associated with gastrointestinal malformations. *Journal Medical Libanais*, 55(2), 70–74.
- Chouikh, T., Mottet, N., Lenoir, M., & Chaussy, Y. (2017). Bowel Dilation Diagnosed Prenatally. *Journal of Pediatrics*, 190, 284–284.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.07.003>
- Christison-Lagay, E. R., & Langer, J. C. (2017). Lymphatic malformations. In *Newborn Surgery, Fourth Edition* (pp. 882–893). <https://doi.org/10.4324/9781315113968>
- Christopher Graves, J., Miller, K. E., & Sellers, A. D. (2002). Maternal serum triple analyte screening in pregnancy. *American Family Physician*, 65(5).
- Chumpitazi, B., & Nurko, S. (2008). Pediatric gastrointestinal motility disorders: Challenges and a clinical update. In *Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 4, Issue 2, pp. 140–148).
- Clinice, S., Al Jashi, G. C., Pantelimon, S., Jashi, G. C. Al, Jashi, A. L., & Bordeianu, A. (2019). PRACTICA MEDICALĂ The role of genetic counseling in the early detection of fetal malformations. In *Practica Medicală* (Vol. 14, Issue 3).
- Conforti, A., & Bagolan, P. (2018). Meconium ileus. In *Rickham's neonatal surgery* (pp. 739–758). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4721-3_35
- Dall'Asta, A., Grisolia, G., Nanni, M., Volpe, N., Schera, G. B. L., Frusca, T., & Ghi, T. (2019). Sonographic demonstration of fetal esophagus using three-dimensional ultrasound imaging. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 54(6), 746–751. <https://doi.org/10.1002/uog.20221>
- Dalla Vecchia, L. K., Grosfeld, J. L., West, K. W., Rescorla, F. J., Scherer, L. R., & Engum, S. A. (1998). Intestinal atresia and stenosis: A 25-year experience with 277 cases. *Archives of Surgery*, 133(5), 490–497. <https://doi.org/10.1001/archsurg.133.5.490>
- Danowitz, M., & Solounias, N. (2016). Danowitz M, Solounias N. Embryology, comparative anatomy, and congenital malformations of the gastrointestinal tract. *Edorium J Anat Embryo*, 3, 39–50. <https://doi.org/10.5348/A04-2016-14-RA-6>
- Dastgiri, S., Stone, D. H., Le-Ha, C., & Gilmour, W. H. (2002). Prevalence and secular trend of congenital anomalies in Glasgow, UK. *Archives of Disease in Childhood*, 86(4), 257–263. <https://doi.org/10.1136/adc.86.4.257>
- De Laffolie, J., Tural, S., Heckmann, M., Zimmer, K. P., & Schier, F. (2012). Decline in infantile hypertrophic pyloric stenosis in Germany in 2000–2008. *Pediatrics*, 129(4). <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2845>

- DeSesso, J. M. (2017). Vascular ontogeny within selected thoracoabdominal organs and the limbs. *Reproductive Toxicology*, 70, 3–20. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.10.007>
- Deurloo, J. A., Ekkelkamp, S., Schoorl, M., Heij, H. A., & Aronson, D. C. (2002). Esophageal atresia: Historical evolution of management and results in 371 patients. *Annals of Thoracic Surgery*, 73(1), 267–272. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(01\)03263-5](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(01)03263-5)
- Dicken, B. J., Sergi, C., Rescorla, F. J., Breckler, F., & Sigalet, D. (2011). Medical management of motility disorders in patients with intestinal failure: A focus on necrotizing enterocolitis, gastroschisis, and intestinal atresia. In *Journal of Pediatric Surgery* (Vol. 46, Issue 8, pp. 1618–1630). <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.04.002>
- Dimienescu, O.**, Liana, P., Moga, M. A., & Dima, L. (2018). Efficiency and limits of the non-invasive prenatal genetic testing: a comparative review. *Proceedings ISI:Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 52, 191.
- Dimienescu O.G.**, Bichiş A., Moga M.A., Arvătescu C., Bîgiu N., D. L. (2016). Modificările genetice și influența acestora în determinismul retardului de creștere intrauterină. *Jurnalul Medical Brasovean*, 2, 4–9.
- Dimienescu OG**, Moga M, Arvatescu C, Balan A, Aldea F, A. C. (2019). Preterm birth – risk factors and predictors in a tertiary hospital in Romania. *J Perinat. Med*, 47, eA382.
- Dimienescu OG**, Moga MA, Bîgiu N, Anastasiu C, Bărăcan A, M. S. (2017). Genitourinary Infections and their Implications in Preterm Birth. *Bulletin of the Transilvania University of Brasov*, 10(59).
- Dixon, J. C., Penman, D. M., & Soothill, P. W. (2000). The influence of bowel atresia in gastroschisis on fetal growth, cardiotocograph abnormalities and amniotic fluid staining. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 107(4), 472–475. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb13264.x>
- Donalson, K., Turner, S., Morrison, L., Liitti, P., Nilsson, C., & Cuckle, H. (2013). Maternal serum placental growth factor and α -fetoprotein testing in first trimester screening for Down syndrome. *Prenatal Diagnosis*, 33(5), 457–461. <https://doi.org/10.1002/pd.4087>
- Donnai, D. (1994). Human Malformations and Related Anomalies. *Journal of Medical Genetics*, 31(11), 899–899. <https://doi.org/10.1136/jmg.31.11.899>
- DOZ047. 27: Esophageal atresia and polyhydramnios. (2014). *Academic.Oup.Com*.
- Duong, H. T., Hoyt, A. T., Carmichael, S. L., Gilboa, S. M., Canfield, M. A., Case, A., Mcneese, M. L., & Waller, D. K. (2012). Is maternal parity an independent risk factor for birth defects? *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, 94(4), 230–236. <https://doi.org/10.1002/bdra.22889>
- El'bieta, G., Hanna, C., Jerzy, W., & Justyna, R. (2009). Wewnâtrzmacyjny skrót jelita Intrauterine intestinal volvulus. In *Ginekol Pol* (Vol. 80).
- Elchalal, U., Yanai, N., Valsky, D. V., Sela, H. Y., Erez, Y., Yagel, S., & Nadjari, M. (2010). Application of 3-dimensional ultrasonography to imaging the fetal anal canal. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 29(8), 1195–1201. <https://doi.org/10.7863/jum.2010.29.8.1195>
- Elghanmi, A., Razine, R., Jou, M., & Berrada, R. (2020). Congenital malformations among newborns in Morocco: A retrospective study. *Pediatric Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.4081/pr.2020.7405>
- Emoto, K., Mukai, M., Kawachi, S., Kitagawa, Y., & Sakamoto, M. (2011). Duplication of the digestive organs in the retroperitoneum: A case report with reference to the importance of a standardized nomenclature and definition. *Pathology International*, 61(7), 430–434. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2011.02678.x>
- Faure, C., & Krishnan, U. (2017). *Update on Oesophageal Atresia-Tracheoesophageal Fistula Esophageal Atresia View project Functional GI Disorders View project*. <https://doi.org/10.3389/978-2-88945-304-7>
- Fecteau, A. (2004). Operative Pediatric Surgery. *Annals of Surgery*, 240(2), 382. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133664.49210.77>
- Felix, J. F., Tibboel, D., & de Klein, A. (2007). Chromosomal anomalies in the aetiology of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. In *European Journal of Medical Genetics* (Vol. 50, Issue 3, pp. 163–175). <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2006.12.004>
- Foker, J. E. (2017). History of the treatment of esophageal atresia. In *Esophageal and Gastric Disorders in Infancy and Childhood* (pp. 157–162). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-11202-7_12
- Forrester, M. B., & Merz, R. D. (2004). Population-based study of small intestinal atresia and stenosis, Hawaii, 1986–2000. *Public Health*, 118(6), 434–438. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2003.12.017>
- Forsey, J. T., Elmasry, O. A., & Martin, R. P. (2009). Patent arterial duct. In *Orphanet Journal of Rare Diseases* (Vol. 4, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-17>
- Furey, E. A., Bailey, A. A., & Twickler, D. M. (2016). Fetal MR imaging of gastrointestinal abnormalities. *Radiographics*, 36(3), 904–917. <https://doi.org/10.1148/rg.2016150109>

- Gandhi, P. R., Vora, H. D., Vasavada, H. J., Patelia, M. T., Popatiya, P. L., & Vora, N. (2019). A study of gross congenital malformation at birth. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 6(3), 1019. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20191022>
- Garabedian, C., Bonnard, A., Rousseau, V., Sfeir, R., Drumez, E., Michaud, L., Gottrand, F., & Houfflin-Debarge, V. (2018). Management and outcome of neonates with a prenatal diagnosis of esophageal atresia type A: A population-based study. *Prenatal Diagnosis*, 38(7), 517–522. <https://doi.org/10.1002/pd.5273>
- Geil, M. H. (2019). The Monstrous Womb of Early Modern Midwifery Manuals. In *Monstrosity, Disability, and the Posthuman in the Medieval and Early Modern World* (pp. 249–266). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-25458-2_12
- Goruppi, I., Arévalo, S., Gander, R., Molino, J. A., Oria, M., Carreras, E., & Peiro, J. L. (2017). Role of intraluminal bowel echogenicity on prenatal ultrasounds to determine the anatomical level of intestinal atresia. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 30(1), 103–108. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1163677>
- Grant, T., Newman, M., Gould, R., Schey, W., Perry, R., & Brandt, T. (1990). Intraluminal colonic calcifications associated with anorectal atresia: Prenatal sonographic detection. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 9(7), 411–413. <https://doi.org/10.7863/jum.1990.9.7.411>
- Guanciali-Franchi, P., Di Luzio, L., Iezzi, I., Celentano, C., Matarrelli, B., Liberati, M., & Palka, G. (2012). Elevated maternal serum α -fetoprotein level in a fetus with Beckwith-Wiedemann syndrome in the second trimester of pregnancy. *Journal of Prenatal Medicine*, 6(1), 7–9.
- Gupta, P., Sharma, R., Kumar, S., Gadodia, A., Roy, K. K., Malhotra, N., & Sharma, J. B. (2010). Role of MRI in fetal abdominal cystic masses detected on prenatal sonography. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 281(3), 519–526. <https://doi.org/10.1007/s00404-009-1190-1>
- Haiden, N., Norooz, F., Klebermass-Schrehof, K., Horak, A. S., Jilma, B., Berger, A., & Repa, A. (2012). The effect of an osmotic contrast agent on complete meconium evacuation in preterm infants. *Pediatrics*, 130(6). <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3634>
- Hall, N. J., Drewett, M., & Burge, D. (2019). Nutritional role of amniotic fluid: Clues from infants with congenital obstruction of the digestive tract. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 104(2), F199–F201. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314531>
- Harris, R. D., Nyberg, D. A., Mack, L. A., & Weinberger, E. (1987). Anorectal atresia: Prenatal sonographic diagnosis. *American Journal of Roentgenology*, 149(2), 395–400. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.395>
- Has, R., & Günay, S. (2004). Upper neck pouch sign in prenatal diagnosis of esophageal atresia. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 270(1), 56–58. <https://doi.org/10.1007/s00404-002-0463-8>
- Hoopmann, M., Kagan, K. O., Borgmeier, F., Seitz, G., Arand, J., & Wagner, P. (2015). Measurement of Gastric Circumference in Foetuses with Oesophageal Atresia. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 75(11), 1148–1152. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1558172>
- Hosseinpour, M., & Ahmadi, B. (2017). Congenital Diseases of Esophagus. In *Esophageal Abnormalities*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.69577>
- Hsu, C. T., Wang, S. S., Houg, J. F., Chiang, P. J., & Huang, C. Bin. (2010). Congenital colonic atresia: Report of one case. *Pediatrics and Neonatology*, 51(3), 186–189. [https://doi.org/10.1016/S1875-9572\(10\)60035-6](https://doi.org/10.1016/S1875-9572(10)60035-6)
- Hulkower, R. (2016). The History of the Hippocratic Oath: Outdated, Inauthentic, and Yet Still Relevant. In *Einstein Journal of Biology and Medicine* (Vol. 25, Issue 1). <https://doi.org/10.23861/ejbm20102542>
- Hwang, S. M., Na, Y. S., Cho, Y., You, D. G., & Lee, J. J. (2014). Midgut volvulus as a complication of intestinal malrotation in a term pregnancy. *Korean Journal of Anesthesiology*, 67, S98–S99. <https://doi.org/10.4097/kjae.2014.67.S.98>
- Iwai, N., & Fumino, S. (2013). Surgical treatment of anorectal malformations. In *Surgery Today* (Vol. 43, Issue 9, pp. 955–962). <https://doi.org/10.1007/s00595-012-0435-y>
- Jahankhah, R., Sefidbakht, S., ... P. K.-I. congress of, & 2019, U. (2016). Fetal Gi Tract Obstruction, Is Mri Indicated? *Icrjournal.ir*.
- Janik, J. P., Wayne, E. R., Janik, J. S., & Price, M. R. (1997). Ileal atresia with total colonic aganglionosis. *Journal of Pediatric Surgery*, 32(10), 1502–1503. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(97\)90576-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(97)90576-5)
- Juang, D., & Snyder, C. L. (2012). Neonatal Bowel Obstruction. In *Surgical Clinics of North America* (Vol. 92, Issue 3, pp. 685–711). <https://doi.org/10.1016/j.suc.2012.03.008>
- Kalache, K. D., Wauer, R., Mau, H., Chaoui, R., & Bollmann, R. (2000). Prognostic significance of the pouch sign in fetuses with prenatally diagnosed esophageal atresia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 182(4), 978–981. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(00\)70357-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(00)70357-7)

- Kamla, I., Kamgaing, N., Billong, S., Tochie, J. N., Tolefac, P., & De Paul Djientcheu, V. (2019). Antenatal and postnatal diagnoses of visible congenital malformations in a sub-Saharan African setting: A prospective multicenter cohort study. *BMC Pediatrics*, *19*(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1831-x>
- Karimi, A., Gorter, R. R., Sleeboom, C., Kneepkens, C. M. F., & Heij, H. A. (2011). Issues in the management of simple and complex meconium ileus. *Pediatric Surgery International*, *27*(9), 963–968. <https://doi.org/10.1007/s00383-011-2906-4>
- Khan, K. M. (2017). The growth potential (form and function): The international esophageal growth experience. In *Esophageal and Gastric Disorders in Infancy and Childhood* (pp. 303–309). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-11202-7_27
- Khorshid, E. A., Dokhan, A. L., Turkistani, A. F., Shadi, S. M., & Hassab, M. H. (2003). Five year experience in prenatal ultrasound diagnosis of esophageal atresia in Saudi Arabia. *Annals of Saudi Medicine*, *23*(3–4), 132–134. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2003.132>
- Kim, H. Y., Kim, S. H., Cho, Y. H., Byun, S. Y., Han, Y. M., & Kim, A. Y. (2015). Meconium-related ileus in very low birth weight and extremely low birth weight infants: Immediate and one-year postoperative outcomes. *Annals of Surgical Treatment and Research*, *89*(3), 151–157. <https://doi.org/10.4174/astr.2015.89.3.151>
- Kim, J. Y., You, J. Y., Hae-Jin Chang, K., Choi, S. J., Oh, S. Y., Seo, J. M., Roh, C. R., & Kim, J. H. (2016). Association between prenatal sonographic findings of duodenal obstruction and adverse outcomes. *Journal of Ultrasound in Medicine*, *35*(9), 1931–1938. <https://doi.org/10.7863/ultra.15.09074>
- Kluth, D., Steding, G., & Seidl, W. (1987). The embryology of foregut malformations. *Journal of Pediatric Surgery*, *22*(5), 389–393. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(87\)80254-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(87)80254-3)
- Krishnan, U., Mousa, H., Dall'Oglio, L., Homaira, N., Rosen, R., Faure, C., & Gottrand, F. (2016). ESPGHAN-NASPGHAN guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with esophageal atresia-tracheoesophageal fistula. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *63*(5), 550–570. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001401>
- Kronfli, R., Bradnock, T. J., & Sabharwal, A. (2010). Intestinal atresia in association with gastroschisis: A 26-year review. *Pediatric Surgery International*, *26*(9), 891–894. <https://doi.org/10.1007/s00383-010-2676-4>
- Kshirsagar, A. Y., Sulhyan, S. R., Vasisth, G., & Nikam, Y. P. (2011). Duodenal stenosis in a child. *African Journal of Paediatric Surgery*, *8*(1), 92–94. <https://doi.org/10.4103/0189-6725.78940>
- Kulungowski, A. M. (2018). Hypertrophic Pyloric Stenosis. In *Abernathy's Surgical Secrets: Seventh Edition* (pp. 401–402). <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47873-1.00086-3>
- Lal, D. R., Gadepalli, S. K., Downard, C. D., Ostlie, D. J., Minneci, P. C., Swedler, R. M., Chelius, T., Cassidy, L., Rapp, C. T., Deans, K. J., Fallat, M. E., Finnell, S. M. E., Helmrath, M. A., Hirschl, R. B., Kabre, R. S., Leys, C. M., Mak, G., Raque, J., Rescorla, F. J., ... Sato, T. T. (2017). Perioperative management and outcomes of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Journal of Pediatric Surgery*, *52*(8), 1245–1251. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.11.046>
- Lau, P. E., Cruz, S., Cassidy, C. I., Mehollin-Ray, A. R., Ruano, R., Keswani, S., Lee, T. C., Olutoye, O. O., & Cass, D. L. (2017). Prenatal diagnosis and outcome of fetal gastrointestinal obstruction. *Journal of Pediatric Surgery*, *52*(5), 722–725. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.01.028>
- Lazar, T. (2002). Histology and Cell Biology—An Introduction to Pathology. *Tissue and Cell*, *34*(6), 460. <https://doi.org/10.1016/s0040816602000733>
- Lee, S. E., Kim, H. Y., Jung, S. E., Lee, S. C., Park, K. W., & Kim, W. K. (2006). Situs anomalies and gastrointestinal abnormalities. *Journal of Pediatric Surgery*, *41*(7), 1237–1242. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2006.03.045>
- Li, B., Chen, W. B., Wang, S. Q., Liu, S. L., & Li, L. (2012). Laparoscopy-assisted surgery for neonatal intestinal atresia and stenosis: A report of 35 cases. *Pediatric Surgery International*, *28*(12), 1225–1228. <https://doi.org/10.1007/s00383-012-3216-1>
- Liang, Y. L., Kang, L., Tsai, P. Y., Cheng, Y. C., Ko, H. C., Chang, C. H., & Chang, F. M. (2013). Prenatal diagnosis of fetal omphalocele by ultrasound: A comparison of two centuries. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, *52*(2), 258–263. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2013.04.018>
- Loane, M., Dolk, H., Kelly, A., Teljeur, C., Greenlees, R., & Densem, J. (2011). Paper 4: EUROCAT statistical monitoring: Identification and investigation of ten year trends of congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, *91*(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1002/bdra.20778>
- M.V. Medvedev, N.A. Altyinnik, A.Yu. Blinov et al. (2017). Prenatal ultrasound diagnosis of anorectal atresia: multicenter analysis. *Prenatal Diagnosis*. <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2017-16-2-117-125>

- Malakounides, G., Lyon, P., Cross, K., Pierro, A., De Coppi, P., Drake, D., Kiely, E., Spitz, L., & Curry, J. (2016). Esophageal Atresia: Improved Outcome in High-Risk Groups Revisited. *European Journal of Pediatric Surgery*, *28*(3), 227–231. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1551567>
- Mărginean, C., Mărginean, C. O., Gozar, L., Meli, L. E., Suci, H., Gozar, H., Crişan, A., & Cucerea, M. (2018). Cantrell syndrome—A rare complex congenital anomaly: A case report and literature review. *Frontiers in Pediatrics*, *6*. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00201>
- Mathan, K. (2019). Demographic profile of patients with comorbid depression in COPD in a tertiary care center in South India— a descriptive study. *IJSr*, *8*(10), 11. <https://doi.org/10.36106/ijsr>
- Mattei, P. (2011). Congenital diaphragmatic hernia. In *Fundamentals of Pediatric Surgery* (pp. 535–541). https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6643-8_68
- Mescher, A. (2013). *Junqueira's basic histology: text and atlas*.
- Mihai, V. A. (2011). ILIADA: ASPECTELE MEDICALE. MEDICINA HOMERICĂ History of surgery View project. In [researchgate.net](https://www.researchgate.net).
- Mirza, B., Iqbal, S., & Ijaz, L. (2012). Colonic atresia and stenosis: our experience. *Journal of Neonatal Surgery*, *1*(1), 4.
- Miscia, M. E., Lauriti, G., Lelli Chiesa, P., & Zani, A. (2019). Duodenal atresia and associated intestinal atresia: a cohort study and review of the literature. *Pediatric Surgery International*, *35*(1), 151–157. <https://doi.org/10.1007/s00383-018-4387-1>
- Moore, S. W. (2012). Total colonic aganglionosis in Hirschsprung disease. *Seminars in Pediatric Surgery*, *21*(4), 302–309. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2012.07.004>
- Morris, G., Kennedy, A., & Cochran, W. (2016). Small Bowel Congenital Anomalies: a Review and Update. In *Current Gastroenterology Reports* (Vol. 18, Issue 4). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11894-016-0490-4>
- Murshed, R., Nicholls, G., & Spitz, L. (1999). Intrinsic duodenal obstruction: Trends in management and outcome over 45 years (1951–1995) with relevance to prenatal counselling. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *106*(11), 1197–1199. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1999.tb08148.x>
- Nakayama, D. K. (2020). Vignettes from the history of pediatric surgery. In *Journal of Pediatric Surgery* (Vol. 55, pp. 1–37). <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.09.012>
- Nusinovich, Y., Revenis, M., & Torres, C. (2013). Long-term outcomes for infants with intestinal atresia studied at children's national medical center. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *57*(3), 324–329. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318299fd9f>
- Ochoa, J. H., Chiesa, M., Vildoza, R. P., Wong, A. E., & Sepulveda, W. (2012). Evaluation of the perianal muscular complex in the prenatal diagnosis of anorectal atresia in a high-risk population. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *39*(5), 521–527. <https://doi.org/10.1002/uog.9083>
- Oomen, M. W. N., Hoekstra, L. T., Bakx, R., Ubbink, D. T., & Heij, H. A. (2012). Open versus laparoscopic pyloromyotomy for hypertrophic pyloric stenosis: A systematic review and meta-analysis focusing on major complications. In *Surgical Endoscopy* (Vol. 26, Issue 8, pp. 2104–2110). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2174-y>
- Ortiz, R., Galán, A. S., Martínez, L., Domínguez, E., Hernández, F., Santamaria, M. L., & Tovar, J. A. (2015). Tertiary surgery for complicated repair of esophageal atresia. *European Journal of Pediatric Surgery*, *25*(1), 20–26. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1386645>
- Pangtey, B., Kaul, J. M., & Mishra, S. (2017). Histogenesis of muscularis mucosa and muscularis externa of stomach: A human foetal study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, *11*(8), AC01–AC03. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/26219.10323>
- Pardy, C., D'Antonio, F., Khalil, A., & Giuliani, S. (2019). Prenatal detection of esophageal atresia: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, *98*(6), 689–699. <https://doi.org/10.1111/aogs.13536>
- Parker, S. E., Mai, C. T., Canfield, M. A., Rickard, R., Wang, Y., Meyer, R. E., Anderson, P., Mason, C. A., Collins, J. S., Kirby, R. S., & Correa, A. (2010). Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, *88*(12), 1008–1016. <https://doi.org/10.1002/bdra.20735>
- Partridge, E., & Hedrick, H. L. (2018). Duodenal atresia and stenosis. *Rickham's Neonatal Surgery*, 675–682. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4721-3_31
- Passarge, E. (2019). Gastrointestinal tract and hepatobiliary duct system. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of*

- Medical Genetics and Genomics: Cardiovascular, Respiratory, and Gastrointestinal Disorders*, 465–483. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812532-8.00017-3>
- Peiro, J. L., Scorletti, F., & Sbragia, L. (2016). Prenatal diagnosis of cloacal malformation. *Seminars in Pediatric Surgery*, 25(2), 71–75. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2015.11.004>
- Pekindil, G., Varol, F., Yüce, M. A., & Yardim, T. (1998). The Fetal Stomach Circumference/Abdominal Circumference Ratio : A Possible Parameter in Assessing Fetal Stomach Size. *Yonsei Medical Journal*, 39(3), 222–228. <https://doi.org/10.3349/ymj.1998.39.3.222>
- Peters, B., Oomen, M. W. N., Bakx, R., & Benninga, M. A. (2014). Advances in infantile hypertrophic pyloric stenosis. In *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 8, Issue 5, pp. 533–541). Expert Reviews Ltd. <https://doi.org/10.1586/17474124.2014.903799>
- Piessen, G., Mariette, C., Aubry, E., & Triboulet, J. P. (2006). Atrésie duodénale et kyste du cholédoque: Une association rare. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, 30(8–9), 1085–1089.
- Ples, L., Moga, M. A., Sima, R., Poenaru, M., Stanescu, A., & Dimienescu, O. (2018). Prenatal ultrasound features in a case of Kabuki syndrome. *Proceedings ISI:Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 52, 69.
- Poenaru, D., Laberge, J. M., Neilson, I. R., & Guttman, F. M. (1993). A new prognostic classification for esophageal atresia. *Surgery*, 113(4), 426–432. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(93\)90455-t](https://doi.org/10.1016/0022-3468(93)90455-t)
- Prato, A., Carlucci, M., Bagolan, P., ... P. G.-J. of pediatric, & 2015, U. (2017). A cross-sectional nationwide survey on esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Elsevier*.
- Raitio, A., Cresner, R., Smith, R., Jones, M. O., & Losty, P. D. (2016). Fluoroscopic balloon dilatation for anastomotic strictures in patients with esophageal atresia: A fifteen-year single centre UK experience. *Journal of Pediatric Surgery*, 51(9), 1426–1428. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.02.089>
- Rattan, K., Singh, J., Surgery, P. D.-J. of neonatal, & 2016, U. (n.d.). Neonatal duodenal obstruction: a 15-year experience. *Ncbi.Nlm.Nih.Gov*.
- Rintala, R. J., & Pakarinen, M. P. (2010). Outcome of anorectal malformations and Hirschsprung's disease beyond childhood. *Seminars in Pediatric Surgery*, 19(2), 160–167. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2009.11.021>
- Robert, E., Mutchinick, O., Mastroiacovo, P., Knudsen, L. B., Kjersti Daltveit, A., Castilla, E. E., Lancaster, P., Källén, B., & Cocchi, G. (1993). An international collaborative study of the epidemiology of esophageal atresia or stenosis. *Reproductive Toxicology*, 7(5), 405–421. [https://doi.org/10.1016/0890-6238\(93\)90085-L](https://doi.org/10.1016/0890-6238(93)90085-L)
- Rubio, E. I., Blask, A. R., Badillo, A. T., & Bulas, D. I. (2017). Prenatal magnetic resonance and ultrasonographic findings in small-bowel obstruction: imaging clues and postnatal outcomes. *Pediatric Radiology*, 47(4), 411–421. <https://doi.org/10.1007/s00247-016-3770-0>
- Sănătă ii, M., & Obstetrică, C. de. (2019). Ministerul Sănătă ii Comisia de Obstetrică și Ginecologie Colegiul Medicilor din România Comisia de Obstetrică și Ginecologie. In *Sogr.Ro*.
- Savran, B., Adigüzel, Yüksel, K. B., Seven, A., Fazli, O., Kabil Kucur, S., & Öztürk Gözükar. (2016). The importance of antenatal diagnosis of congenital duodenal obstruction. *Irish Journal of Medical Science*, 185(3), 695–698. <https://doi.org/10.1007/s11845-015-1345-y>
- Sawardekar, K. P. (2005). Profile of major congenital malformations at Nizwa Hospital, Oman: 10-Year review. In *Journal of Paediatrics and Child Health* (Vol. 41, Issue 7, pp. 323–330). <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2005.00625.x>
- Schindewolf, E., & Moldenhauer, J. S. (2020). Genetic counseling for fetal gastrointestinal anomalies. In *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* (Vol. 32, Issue 2, pp. 134–139). <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000613>
- Schoenwolf, G., Bleyl, S., Brauer, P., & Francis-West, P. (2014). *Larsen's human embryology E-book*.
- Shamim, S., Chohan, N., Pakistan, Q. S.-J. of S., & 2010, U. (2009). Pattern of Congenital Malformations and Their Neonatal Outcome. *Old.Jsp.Org.Pk*.
- Shawky, R. M., & Sadik, D. I. (2011). Congenital malformations prevalent among Egyptian children and associated risk factors. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 12(1), 69–78. <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2011.02.016>
- Sistonen, S. J., Pakarinen, M. P., & Rintala, R. J. (2011). Long-term results of esophageal atresia: Helsinki experience and review of literature. In *Pediatric Surgery International* (Vol. 27, Issue 11, pp. 1141–1149). <https://doi.org/10.1007/s00383-011-2980-7>
- Snyder, C. L., Mancini, M. L., Kennedy, A. P., & Amoury, R. A. (2000). Multiple gastrointestinal atresias with cystic dilatation of the biliary duct. *Pediatric Surgery International*, 16(3), 211–213. <https://doi.org/10.1007/s003830050726>
- Soares, H., Silva, A., Rocha, G., Pissarra, S., Correia-Pinto, J., & Guimarães, H. (2010). Gastroschisis: Preterm or term delivery? *Clinics*, 65(2), 139–142. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322010000200004>
- Stoll, C., Alembik, Y., Roth, M. P., & Dott, B. (1998). Risk factors in congenital anal atresias. *Teratology*, 57(1), 35.

- Subbarayan, D., Singh, M., Khurana, N., & Sathish, A. (2015). Histomorphological features of intestinal atresia and its clinical correlation. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(11), EC26–EC29. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13320.6838>
- Sulaiman, A. M., & Ezendah, M. (2015). STRUCTURAL STUDY OF THE FOREGUT DIFFERENTIATION. In *aamj.eg.net* (Vol. 13, Issue 2).
- Sulkowski, J. P., Cooper, J. N., Lopez, J. J., Jadcherla, Y., Cuenot, A., Mattei, P., Deans, K. J., & Minneci, P. C. (2014). Morbidity and mortality in patients with esophageal atresia. *Surgery (United States)*, 156(2), 483–491. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.03.016>
- Svenningsson, A., Gunnarsdottir, A., & Wester, T. (2018). Maternal risk factors and perinatal characteristics of anorectal malformations. *Journal of Pediatric Surgery*, 53(11), 2183–2188. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.04.021>
- Takacs, Z. F., Meier, C. M., Solomayer, E. F., Gortner, L., & Meyberg-Solomayer, G. (2014). Prenatal diagnosis and management of an intestinal volvulus with meconium ileus and peritonitis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 290(2), 385–387. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3223-7>
- Taylor, N. D., Cass, D. T., & Holland, A. J. A. (2013). Infantile hypertrophic pyloric stenosis: Has anything changed? *Journal of Paediatrics and Child Health*, 49(1), 33–37. <https://doi.org/10.1111/jpc.12027>
- Temtam, S. A., Abdel Meguid, N., Mazen, I., Ismail, S. R., Kassem, N. S., & Bassiouni, R. (1998). A genetic epidemiological study of malformations at birth in Egypt. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 4(2), 252–259.
- Tonni, G., Grisolia, G., Granese, R., Giacobbe, A., Napolitano, M., Passos, J. P., & Araujo Júnior, E. (2016). Prenatal diagnosis of gastric and small bowel atresia: a case series and review of the literature. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 29(17), 2753–2761. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1107902>
- Tracy, S., Buchmiller, T. L., Ben-Ishay, O., Barnewolt, C. E., Connolly, S. A., Zurakowski, D., Phelps, A., & Estroff, J. A. (2018). The Distended Fetal Hypopharynx: A Sensitive and Novel Sign for the Prenatal Diagnosis of Esophageal Atresia. *Journal of Pediatric Surgery*, 53(6), 1137–1141. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.02.073>
- Turner, A. M., Khalil, B. A., & Bruce, J. (2018). Neonatal bowel obstruction. In *Rickham's neonatal surgery* (pp. 769–776). https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4721-3_37
- Varetti, C., Meucci, D., Severi, F., Di Maggio, G., Bocchi, C., Petraglia, F., & Messina, M. (2013). Intrauterine volvulus with malrotation: Prenatal diagnosis. *Minerva Pediatrica*, 65(2), 219–223.
- Verma, R. K., Nath, S. S., & Sinha, G. K. (2003). Verma, Nath, Sinha : Retrospective Study of Esophageal Atresia Retrospective Study of Esophageal Atresia With Tracheo Esophageal Fistula-Three Years Experience. In *Indian J. Anaesth* (Vol. 47, Issue 2).
- Wan, L., Yang, D., Xu, B. Q., Zhen, L., Yang, Y. D., & Li, D. Z. (2020). First trimester prenatal detection of mosaic trisomy 8. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1707174>
- Wang, J., Du, L., Cai, W., Pan, W., & Yan, W. (2014). Prolonged feeding difficulties after surgical correction of intestinal atresia: A 13-year experience. *Journal of Pediatric Surgery*, 49(11), 1593–1597. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.06.010>
- Wataganara, T., Grunebaum, A., Chervenak, F., & Wielgos, M. (2017). Delivery modes in case of fetal malformations. In *Journal of Perinatal Medicine* (Vol. 45, Issue 3, pp. 273–279). <https://doi.org/10.1515/jpm-2015-0364>
- William, K. J., & Krause, W. J. (2005). *Krause's Essential Human Histology for Medical Students* (Google eBook).
- Wu, W., Lv, Z., Xu, W., Liu, J., Jia, W., & Hassan, T. (2017). VACTER syndrome with situs inversus totalis: Case report and a new syndrome. *Medicine (United States)*, 96(25). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007260>
- Xavier, R. B., Jannotti, C. B., da Silva, K. S., & Martins, A. de C. (2013). Risco reprodutivo e renda familiar: Análise do perfil de gestantes. *Ciencia e Saude Coletiva*, 18(4), 1161–1171. <https://doi.org/10.1590/s1413-81232013000400029>
- Yang, Y., He, P., & Li, D. Z. (2018). Clinical outcome of pregnancies with the prenatal double bubble sign—a five-year experience from one single centre in mainland China. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 38(2), 206–209. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1342230>
- Yilmaz, Y., Demirel, G., Ulu, H. O., Celik, I. H., Erdeve, O., Oguz, S. S., & Dilmen, U. (2012). Urgent surgical management of a prenatally diagnosed midgut volvulus with malrotation. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 16 Suppl 4, 52–54.
- Yuan, Z., Chen, J., Zheng, Q., Huang, X. Y., Yang, Z., & Tang, J. (2009). Heterotopic pancreas in the gastrointestinal tract. *World Journal of Gastroenterology*, 15(29), 3701–3703. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.3701>
- Zani, A., Eaton, S., Hoellwarth, M. E., Puri, P., Tovar, J., Fasching, G., Bagolan, P., Lukac, M., Wijnen, R., Kuebler, J. F., Cecchetto, G., Rintala, R., & Pierro, A. (2014). International survey on the management of esophageal atresia. *European Journal of Pediatric Surgery*, 24(1), 3–8. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1350058>

REZUMATUL TEZEI

REZUMAT

Introducere: Această lucrare reprezintă o sinteză privind datele epidemiologice, modul de diagnostic și managementul feților cu malformații congenitale de tract digestiv superior și inferior. Totodată, își dorește să aducă în prim-plan importanța diagnosticării precoce a acestor malformații pentru prognosticul sarcinii, al nașterii și al viitorului nou-născut.

Obiective: Principalele obiective ale acestui studiu le reprezintă stabilirea posibilităților optime de screening și depistare precoce ultrasonografică a malformațiilor congenitale de tract digestiv, precum și evidențierea unor posibile corelații între diferiți parametri ecografici și prognosticul fetal.

Material și metodă: Cercetarea s-a realizat în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A.Sbârcea" Braşov. Aceasta este bazată pe două tipuri de studii: un studiu retrospectiv, care s-a desfășurat pe o perioadă de 10 ani (01.01.2009-31.12.2018), ce a inclus un număr de 94 de cazuri și care a continuat cu un studiu prospectiv, efectuat timp de 5 ani (01.01.2014-31.12.2018), ce a inclus trei loturi de cazuri: lotul 1- 12 cazuri de atrezie de esofag, lotul 2- 18 cazuri de atrezie duodenală și lotul 3- 12 cazuri de malformații anorectale. Analiza statistică a fost realizată cu programele Microsoft Excel și MedCalc.

Rezultate: Din totalul cazurilor de malformații congenitale, anomaliile de tract digestiv au avut o incidență de 0,1%. Rata de diagnosticare precoce a acestor malformații se menține redusă în centrul nostru, fapt justificat printr-o dispensarizare redusă a sarcinilor secundară lipsei de complianță a gravidelor și unui status socio-economic mediu. Rata de supraviețuire a nou-născuților afectați variază în funcție de tipul de malformație după cum urmează: 75% -lotul 1, 68,42%-lotul 2 și 66,67%- lotul 3. Din analiza comparativă a curbelor de performanță (ROC) am dedus că parametrii ultrasonografici specifici fiecărui tip de malformație digestivă pot fi eficienți în predicția prognosticului fetal, însă sunt necesare loturi mai mari de pacienți pentru ca valorile obținute să dobândească valoare din punct de vedere statistic.

Concluzii: Prezența semnului *pouch*, a semnului *double bubble*, precum și vizualizarea imaginilor hiperecogene meconiale intraabdominale sunt parametrii ultrasonografici care se corelează cel mai bine cu un prognostic fetal nefavorabil și cu apariția complicațiilor post-partum.

ABSTRACT

Introduction: This paper represents a synthesis of the epidemiological data, diagnosis tools and management strategies of the children with congenital malformations of the upper and lower digestive tract. At the same time, this thesis aims to bring to the fore the importance of early diagnosis of these malformations for the prognosis of pregnancy, birth and future newborn.

Objectives: The main objectives of this study are to establish the optimal possibilities for screening and early ultrasonographic detection of congenital malformations of the digestive tract, as well as highlighting possible correlations between different ultrasound parameters and fetal prognosis.

Material and methods: The research was performed at the Clinical Hospital of Obstetrics and Gynecology "Dr.I.A.Sbârcea" Braşov. It was based on two types of studies: a retrospective study, which was conducted over a period of 10 years (01.01.2009-31.12.2018), included a number of 94 cases and continued with a prospective study, performed during a 5 years period (01.01.2014-31.12.2018). The prospective study included three cohorts: cohort 1-12 cases of esophageal atresia, cohort 2-18 cases of duodenal atresia and cohort 3- 12 cases of anorectal malformations. Statistical analysis was performed using Microsoft Excel and MedCalc programs.

Results: Of the total cases of congenital malformations, digestive tract abnormalities had an incidence of 0.1%. The rate of early diagnosis of these malformations remains low in our center, and this fact is justified by a reduced dispensarisation of pregnancies, secondary to the pregnant's low compliance and low socio-economic status. The survival rate of affected newborns varies depending on the type of digestive tract malformation, as follows: 75% -cohort 1, 68.42% - cohort 2 and 66.67% - cohort 3. From the comparative analysis of performance curves (ROC) we deduced that the ultrasonographic parameters specific to each type of digestive malformation may be effective in predicting fetal prognosis, but larger groups of patients are needed for the values obtained to acquire statistical significance.

Conclusions: The presence of the *pouch* sign, *double bubble* sign, as well as the visualization of intraabdominal hyperechoic meconial images are the ultrasonographic parameters that best correlate with an unfavorable fetal prognosis and with the appearance of postpartum complications.