

Ghidurile ISUOG de practică medicală: manevrele invazive utilizate în diagnosticul prenatal

Tradus de: Dr.Tudorache Ștefania, Dr.Iliescu Dominic Gabriel; Editor/Reviewer: Dr.Calomfirescu Marius-Vicea

Comitetul pentru Standarde Clinice

Societatea Internațională de Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie (The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology - ISUOG) este o organizație științifică care încurajează buna practică medicală clinică și un proces de învățământ și cercetare de înaltă calitate, în domeniul diagnosticului imagistic, în cadrul îngrijirilor de sănătate acordate femeii. Comitetul ISUOG pentru Standarde Clinice are ca scop elaborarea unor Ghiduri de Bună Practică și Declarații de Consens care să devină recomandări educaționale ce oferă medicilor posibilitatea unei abordări a diagnosticului imagistic bazată pe consensul experților. Aceste ghiduri sunt concepute astfel încât să reflecte ceea ce ISUOG consideră cea mai bună practică la momentul publicării. Deși ISUOG face toate eforturile pentru a se asigura că ghidurile conțin date exacte în momentul publicării, atât societatea cât și angajații sau membrii acesteia declină orice responsabilitate pentru consecințele datelor, opiniilor sau afirmațiilor inexacte sau eronate emise de Comitetul pentru Standarde Clinice. Documentele emise de Comitetul pentru Standarde Clinice al ISUOG nu sunt destinate să stabilească un standard legal de îngrijire deoarece interpretarea dovezilor care stau la baza ghidurilor pot fi influențate de circumstanțe individuale, de protocoalele locale și de resursele disponibile. Ghidurile aprobate pot fi distribuite gratis cu permisiunea ISUOG (info@isuog.org).

INTRODUCERE

Scopul acestui document este acela de a descrie principalele aspecte ale manevrelor invazive practicate în diagnosticul prenatal. Sunt descrise detalii tehnice, indicații clinice, performanțe de diagnostic și eventualele complicații, în lumina literaturii publicate. În această eră, dominată de testarea ADN-ului fetal liber extracelular (cffDNA), numărul de proceduri invazive pentru testarea fătului a scăzut dramatic, și aceasta are un impact considerabil în practica clinică. Acest ghid trece în revistă, pe scurt, informații de actualitate cu privire la: în ce

moment, în ce manieră, și cu ce raționament se folosesc practicienii de manevrele invazive în diagnosticul prenatal. Gradele de recomandare și nivelele de evidență sunt detaliate în Anexa 1.

1. AMNIOCENTEZA

- Amniocenteza trebuie practică după 15 săptămâni împlinite de sarcină (15+0) (**GRAD DE RECOMANDARE: A**).
- Acul de puncție, de calibrul 20-22-G, trebuie introdus transabdominal sub ghidaj ecografic continuu (**GRAD DE RECOMANDARE: B**).
- Trebuie evitată introducerea acului la nivelul locului de inserție placentară a cordonului ombilical, și, dacă este posibil tehnic, este recomandat să fie evitată puncția transplacentară, mai ales în cazul pacienților cu Rh negativ (**GRAD DE RECOMANDARE: C**).
- Dacă lichidul amniotic extras are aspect hemoragic și dacă operatorul este mai puțin experimentat, proba este contaminată mai frecvent cu celule materne. Pentru a scădea contaminarea probei cu celule materne, primii 2 ml de lichid extras ar trebui îndepărtați (**GRAD DE RECOMANDARE: C**).

Amniocenteza este tehnica prin care lichidul amniotic este aspirat transabdominal din cavitatea uterină. Procedura se practică din 1970¹.

Tehnică

Acul de 20-22-G trebuie introdus transabdominal sub control ecografic continuu²⁻⁵. Este recomandat ca mișcarea de introducere să fie fermă, pentru a preveni decolarea membranelor amniotice³ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ:1-**). Un studiu randomizat controlat (RCT) de mică amploare ($n = 200$) a comparat amniocenteza practică cu ace de 20-G cu cea practică cu ace de 22-G, și a demonstrat că au rate similare de producere a hemoragiei intrauterine (4/100 vs 8/100), dar tehnica cu ac de calibrul mai mare (20-G) permite extracția mai rapidă a lichidului⁶ (**NIVEL**

DE EVIDENȚĂ: 2+). Un studiu retrospectiv ($n = 793$) a raportat rate similare de avort dacă se folosesc ace de 20-G (1.57%), de 21-G (1.47%) și de 22-G (1.61%)⁷.

Câteva cercetări retrospective de cohortă au raportat impactul puncției transplacentare. Ratele de avort au fost similare dacă puncția s-a făcut transplacentar sau transmembranar, dar puncția transplacentară s-a asociat cu creșterea incidenței probelor poluate hemoragic⁸⁻¹¹. Cu toate acestea, după recomandările curente, trebuie evitată puncția la locul de inserție a cordonului ombilical și, dacă este posibil tehnic, este de preferat să se evite puncționarea placentei (în special la pacientele cu Rh negativ)^{2-7,12} (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 1+**)

Atunci când acul a pătruns în cavitatea amniotică se îndepărtează mandrenul lui și se aspiră 15-30 ml de lichid (în funcție de indicație). Aspirarea lichidului poate fi făcută de către operator, de un ajutor sau cu ajutorul unui dispozitiv care produce vacuum^{3,13}.

În proba de lichid amniotic se pot detecta celule materne, și raportările din trecut arătau că în aproximativ jumătate din probe se găsesc peste 20% celule materne, și acest procent poate să crească la peste 50% în probele cu aspect hemoragic¹⁴. Un studiu retrospectiv, ce a inclus 150 de probe, a arătat că factorii asociați cu ratele mari de contaminare sunt penetrarea transplacentară (6.0% vs 1.0%), repetarea puncției (27,5% vs 2.0%) și lipsa de experiență a operatorului¹⁵. Într-o serie mai recentă, ce a inclus 6332 de probe, a fost raportată o frecvență mult mai scăzută a contaminării cu celule materne (0.35%)¹⁶. Se recomandă ca primii 2 ml de lichid extras să se îndepărteze, pentru a scădea contaminarea cu celule materne¹⁷ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2+**).

Momentul procedurii

În 1990 s-a desfășurat un RCT în care au fost comparate cazurile de amniocenteză practică devreme (<14+0 săptămâni) vs cele în trimestrul al doilea (>15+0 săptămâni), în ceea ce privește siguranța și performanța de diagnostic. Deși un studiu de mai mici dimensiuni ($n=695$) a arătat rate totale de avort similare (7.8% vs 7.4%) și de defecte fetale congenitale (2.4% vs 2.6%)^{18,19}, un RCT multicentric, de o amploare mult mai mare ($n=4374$), a demonstrat că amniocenteza practică devreme (de la 11+0 la 12+6 săptămâni) se asociază cu o rată totală de avort semnificativ mai mare (7.6% vs 5.9%), cu apariția piciorului strâmb congenital (1.3% vs 0.1%) și cu pierderile vaginale de lichid amniotic după procedură (3.5% vs 1.7%), dacă este comparată cu amniocenteza practică în trimestrul II (de la 15+0 la 16+6 săptămâni)^{20,21}. Se pare că aceste rezultate pot fi legate de prezența celomului extraembrionar în primul trimestru sau de cantitatea redusă de lichid amniotic în cavitatea amniotică. În lumina acestor rezultate, comunitățile științifice și profesionale recomandă în prezent ca

amniocenteza să fie practică numai după 15+0 săptămâni de sarcină^{2,17,22} (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 1+**).

Aspecte de laborator

În 0.1% din cazuri s-a raportat eșecul culturii de amniocite. Dacă lichidul amniotic este poluat hemoragic și dacă vârsta de gestație este înaintată crește riscul de eșec al culturilor celulare¹⁷. Mozaicismul celulelor din lichidul amniotic extras este prezent în 0,25% din cazuri¹⁷. În aceste cazuri se recomandă sfatul genetic și, în funcție de rezultate, se poate indica testarea sângelui fetal (FBS), pentru a se exclude mozaicismul fetal adevărat¹⁷. De asemenea, riscul de eșec al culturii crește cu creșterea vârstei gestaționale. Un studiu retrospectiv asupra cazurilor de amniocenteză practică după 28 de săptămâni de gestație a raportat o rată de eșec al culturii de 9.7%²³ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**).

Complicații

- S-a raportat un risc adițional de avort la pacientele cărora li se practică amniocenteza, în comparație cu pacientele martor, între 0.1% - 1.0%, iar literatura mai recentă arată cifre mai aproape de limita de jos (**GRAD DE RECOMANDARE: B**).
- După amniocenteză riscul de ruptură de membrane este 1-2%. În aceste cazuri prognosticul pare a fi mai favorabil decât în cazurile de ruptură spontană prematură de membrane înainte de termen (PPROM) (**GRAD DE RECOMANDARE: B**).
- Extrem de rar se pot produce leziuni fetale și pot să apară complicațiile materne severe (**GRAD DE RECOMANDARE: D**).
- Riscul de avort legat de procedură poate fi mai mic dacă operatorul este experimentat și familiarizat cu tehnica de amniocenteză. Riscul de avort poate să crească dacă manevra este tentată de mai multe ori, dacă lichidul amniotic este hemoragic și dacă sunt prezente anomaliile fetale. Efectul altor factori de risc este mai puțin substanțial (**GRAD DE RECOMANDARE: C**).

Avortul secundar

Cele mai multe date despre avortul în urma amniocentezei sunt obținute din studiile observaționale. Există un singur RCT desfășurat în 1986, în Danemarca, în care 4606 gravide din grupa de risc scăzut au fost randomizate pe două brațe: cel în care a fost practică amniocenteza și cel în care a fost adoptat un management de expectativă. Rata de avort a fost 1.7% în primul grup vs 0.7% în grupul de control, ceea ce duce la un risc net legat de procedură de 1.0%¹² (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 1+**). Ulterior au fost publicate câteva studii observaționale ce au raportat riscuri mai mari sau mai mici decât acesta și o metaanaliză recentă a calculat riscul de avort cumulat ponderat legat de procedură la 0.11% (95% CI, -0.04 până la 0.26%) în

cazul amniocentei²⁴ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**). În 2016 a fost publicat un studiu asupra a 147987 de proceduri invazive practicate în Danemarca, care a raportat o rată de avort de 0.56% în primele 28 de zile și un risc de deces intrauterin în primele 42 de zile după amniocenteză de 0.09%²⁵ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**).

Scurgerile de lichid amniotic

Riscul apariției de scurgeri de lichid amniotic după amniocenteză este crescut până la 24 de săptămâni. Incidența raportată variază între 1 și 2 %^{17,19,26}. Totuși, la pacientele cu scurgeri de lichid amniotic după amniocenteză apare frecvent „sigilarea” spontană a membranelor și, ca urmare, riscul de deces perinatal este mult mai scăzut decât în cazurile la care se produce ruptura spontană de membrane la aceeași vârstă gestațională²⁷ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**).

Corioamniotita

Riscul de corioamniotită și de infecție uterină după amniocenteza în scop genetic este scăzut (< 0.1%)¹⁷.

Leziunile produse de ac

Acul de puncție produce extrem de rar leziuni fetale¹⁷. În trecut au fost raportate cazuri sporadice de lezare a fătului, în special în procedurile fără ghidaj ecografic, și au inclus traumatism ocular²⁸, leziuni cutanate (perforații și cicatrici)^{29,30}, traumatism de tendoane²⁹, traumatism vascular fetal³¹ și leziuni cerebrale (inclusiv porencefalie)^{32,33} (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 3**).

Complicații materne

Într-un număr foarte mic de cazuri au fost raportate și complicații materne severe legate de amniocenteză, incluzând septicemia și chiar decesul³⁴⁻³⁸. Acestea pot să apară după punționarea accidentală a anșelor intestinale. Mai mult, gelul de examinare și sondele de examinare pot fi contaminate cu microorganisme și pot induce un risc de infecție maternă². (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 3**).

Factori de risc pentru apariția de complicații

Este demonstrat că dacă operatorul practică mai mult de 100 de proceduri pe an, rata de avort este mai scăzută² (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2+**). Riscul crește dacă manevra se tentează de mai multe ori (3 puncții sau mai multe). A fost sugerată amânarea procedurii cu 24 de ore în cazurile în care sunt necesare mai mult de 2 puncții^{3,22}.

Riscul apriori de avort este mai mare dacă sunt prezente anomalii structurale fetale și acesta este crescut de amniocenteză²². Probele de lichid cu aspect hemoragic sau închise la culoare (spre maroniu) pot să exprime prezența unei hemoragii intraamniotice în desfășurare, și s-a raportat de mai multe ori că aceasta ar anunța un risc superior de avort după procedură. Se pare că acesta s-ar datorata asocierii între hemoragia intraamniotică și o

patologie placentară preexistentă^{22,39} (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2+**). După opinia experților, atunci când rata de avort depășește 4/100 amniocenteze consecutive, operatorul trebuie reevaluat din punct de vedere a competenței^{2,40} (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2+**).

Literatura sugerează că ar exista câțiva factori care cresc riscul de avort după amniocenteză, deși aceste asocieri nu au fost demonstrate cu certitudine. Printre factorii de risc plauzibili se includ^{22,41,42}: fibroame uterine, malformații mulleriene, decolarea corioamniotică, hematomul retrocorial, istoricul de hemoragie maternă sau hemoragia în momentul procedurii, indicele de masă corporală >40 kg/m², multiparitatea (>3 nașteri), infecția vaginală manifestă, istoric cu 3 sau mai multe avorturi spontane (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2+/2**).

2. BIOPSIA DE VILOZITĂȚI CORIALE (CVS)

- Biopsia de vilozități coriale (CVS) trebuie practică după 10+0 SA (**GRAD DE RECOMANDARE: A**).
- În funcție de experiența operatorului, de preferințele sale și de localizarea placentei, CVS se poate practica prin abord transabdominal sau transvaginal.
- Nu au fost desfășurate până în prezent RCT care să compare rata de avort după CVS cu rata de avort fără această procedură, dar din datele obținute în trial-uri observaționale, aceasta pare să fie foarte scăzută, cuprinsă între 0.2 și 2% (**GRAD DE RECOMANDARE: B**).
- Dacă operatorul are o experiență mai mare, riscul de avort după CVS pare să scadă. Rata de avort crește dacă sunt necesare puncții repetate și dacă vârsta de gestație este <10 săptămâni (**GRAD DE RECOMANDARE: B**).

CVS este procedura prin care se extrag celule trofoblastice de la nivelul placentei. Această procedură a fost descrisă, la mijlocul anilor 1970⁴³, prima dată în China și a fost introdusă în practica clinică la începutul anilor 1980⁴⁴.

Tehnică

Acul trebuie introdus în placenta sub ghidaj ecografic continuu. În general, se folosește tehnica ”mâinii libere” sau se folosește un adaptor de biopsie. Această alegere se face în funcție de experiența și preferințele operatorului, pentru că în prezent nu există studii care să compare siguranța și eficiența celor două metode^{2,45}.

Placenta se poate accesa fie transabdominal, fie transcervical. Un RCT ce a inclus 3873 de paciente cu sarcină cu făt unic (la vârste de gestație 7 - 12 săptămâni, dar cea mai mare parte – peste 10 SA) a arătat că ratele de avort (2.3% vs 2.5%) și de succes al recoltării (95% vs

94%) au fost similare la folosirea ambelor metode⁴⁶ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 1+**).

Abordul transabdominal. Pentru practicarea CVS transabdominal se poate face anestezie locală² (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4**). Se poate folosi tehnica cu un singur ac de 17-20 G sau tehnica cu un set de două ace (calibrul extern 17/19G și cel intern 19/20G)⁴⁷ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 1-**). După ce vârful acului a atins zona țintită în interiorul placentei, se practică mișcări de „du-te-vino” (între una și zece), în acest interval fiind menținut vacuum-ul. Se aspiră fragmentele de țesut, fie manual, de către un ajutor, fie folosind un adaptor de vacuum^{3,45,48}.

Abordul transcervical. Se poate face prin inserția unei pense de biopsie transvaginal, prin canalul cervical, până în aria trofoblastică, sau se poate folosi un cateter cu mandren de plastic sau de metal, adaptat la o seringă de aspirație³. Traumatismul placentar și eficacitatea manevrei (când se folosește pensa de biopsie sau tehnica cu cateter) au fost raportate ca fiind comparabile de un RCT desfășurat asupra a 200 de gravide cărora li s-a practicat CVS între 10+0 și 12+6 săptămâni. (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 1-**); totuși, metoda cu pensa de biopsie a fost preferată atât de operatori, cât și de pacienți⁴⁹.

Cantitatea de vilozități obținută în probă trebuie verificată vizual. Pentru a obține un rezultat valid se impune obținerea a cel puțin 5 mg de vilozități în fiecare probă³. Eșecul recoltării a fost raportat în 2.5 - 4.8% din proceduri^{2,45}.

Momentul procedurii

CVS nu trebuie practică înainte de 10 săptămâni complete (10+0), pentru că riscurile de avort și de apariție a complicațiilor sunt mai mari înainte de această vârstă^{2,17}. Literatura de la începutul anilor 1990 a subliniat o creștere a incidenței defectelor de membre și a hipoplaziei oromandibulare la feții din sarcinile la care s-a practicat CVS înainte de 10 săptămâni, în comparație cu incidența lor în populația generală. Totuși, demonstrația științifică disponibilă este insuficientă pentru a confirma sau a infirma cu certitudine o relație de cauzalitate. Se pare că înainte de 10 săptămâni membrele și mandibula au o susceptibilitate crescută la lezarea vasculară^{3,50,51} (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 3**).

Aspecte de laborator

Dacă se obțin cel puțin 5 mg de vilozități coriale eșecul culturilor de citotrofoblast a fost raportat în mai puțin de 0.5% din proceduri⁴⁹. În unele din aceste cazuri apare contaminarea cu celule deciduale materno. Operatorul o poate reduce dacă separă vilozitățile coriale, prin disecție microscopică, de celulele deciduale materno și de sânge⁵² (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2-**). În 1% din proceduri se întâlnește mozaicismul celular placentar¹⁷. În aceste cazuri se recomandă sfatul genetic și uneori se propune

amniocenteza, pentru a diferenția mozaicismul fetal real de mozaicismul limitat la placenta¹⁷.

Complicații

Avortul secundar

Toate informațiile cu privire la riscul de avortul legat de procedură provin din studiile de cohortă retrospective, și în prezent nu există un RCT care să compare CVS vs evoluția sarcinii fără CVS.

Riscul adițional de avort al pacientelor cărora li se practică CVS în comparație cu cele fără această procedură variază între 0.2% și 2%^{2,24}. Acest risc pare a fi mai mic în centrele de referință și scade cu creșterea experienței operatorului, având valori între 1/150-1/500^{2,53}. Rata totală de avort după CVS a fost raportată ca fiind 1.9% (vs 1.4% după amniocenteză) într-un studiu retrospectiv care a prelucrat datele din Registrul Național din Danemarca și care a inclus 31355 de cazuri cărora li s-a practicat CVS. Rata de avort este invers proporțională cu numărul de proceduri practicate în departamentul respectiv și a fost cu 40% mai mare în departamentele în care se desfășurau mai puțin de 1500 proceduri/an decât în cele cu peste 1500 de cazuri/an⁴⁰. (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**). În 2016 s-a făcut o reperlucrare a aceleiași baze de date, și s-a raportat practic lipsa de impact a CVS asupra ratelor de avort (risc de avort 0.21% la 21 de zile după CVS)²⁵ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2+**). Aceste rezultate sunt similare cu cele ale unui studiu retrospectiv, de mare amploare, care a comparat rata de avort la 5243 de femei cărora li s-a practicat CVS (2.7%) cu rata de avort pe un lot de 4917 cazuri control (3.3%)⁵⁴. Rata de avort spontan după CVS nu pare să crească semnificativ dacă este comparată cu cea dintr-o populație care nu a fost expusă CVS, după datele unei metaanalize recente (risc cumulativ < 24 de săptămâni, 0.22% (95% CI, -0.71-1.16%))²⁴; în această analiză nu au fost incluse datele din raportul din Danemarca din 2016²⁵ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**).

Într-o serie de 1251 de proceduri studiate retrospectiv s-a raportat un risc de avort după CVS cu abord transcervical de 2.5%⁵⁵, și rate similare de avort (2.5% vs 2.3%) au fost raportate într-un RCT de mari dimensiuni, care a comparat CVS cu abord transabdominal și transcervical⁴⁶ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 1+**). Un studiu randomizat a comparat CVS transabdominal cu amniocenteza în trimestrul al doilea, și nu a demonstrat nici o diferență în ceea ce privește rata totală de avort după ambele proceduri (6.3% vs 7%; risc relativ (RR), 0.90 (95% CI, 0.66-1.23))⁵⁶ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 1-**). Totuși o metaanaliză desfășurată asupra a 4 studii randomizate a arătat că CVS transcervical are un risc semnificativ mai mare de pierdere a sarcinii (RR, 1.40 (95%CI, 1.09-1.81)) și de avort spontan (RR, 1.5 (95%CI, 1.07-2.11)) decât amniocenteza din trimestrul al doilea⁵⁷.

Sângerarea pe cale vaginală

S-a raportat că sângerarea pe cale vaginală apare în 10% din cazuri^{52,53}. Se pare că ea este mai frecventă după CVS transcervical (până la 30% din cazuri) decât după CVS transabdominal⁵² (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2-**).

Complicații rare

Pierderea de lichid amniotic poate să apară după CVS excepțional de rar, în <0.5% din proceduri⁵² (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2-**). Foarte rar s-au publicat date exacte despre riscul de avort în aceste cazuri. Riscul de corioamniotită și infecție uterină după CVS este extrem de scăzut (1 - 2/3000)⁵² (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2-**). După CVS nu au fost raportate cazuri de șoc septic sau de deces matern.

Asocierea cu preeclampsia și cu restricția de creștere intrauterină

S-a raportat de câteva ori asocierea între CVS și dezvoltarea preeclampsiei ulterior în sarcină, probabil prin lezarea placentei, dar aceste asocieri nu au fost susținute de alte studii, iar o metaanaliză a eșuat în a demonstra asocierea⁵⁸ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2+**). De asemenea, un studiu case-control nu a detectat nici o asociere între CVS și afectarea creșterii fetale; după aplicarea regresiei analitice s-a constatat că incidența crescută a preeclampsiei în grupul de paciente cărora li s-a practicat CVS era datorată factorilor de interferență fetală și materni, ca de exemplu, nivelele scăzute de proteină plasmatică A asociată sarcinii (PAPP-A), sau rezistențe înalte la nivelul arterelor uterine⁵⁹ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2+**).

Factori de risc pentru apariția de complicații

Este demonstrat că dacă se practică peste 100 de proceduri pe an rata de avort spontan este mai mică². După opinia experților, dacă ratele de avort depășesc 8/100 sau se eșuează obținerea de specimene în 5/100 CVS consecutive, operatorul trebuie reevaluat din punct de vedere a competenței.

Factorii asociați cu un risc crescut de avort după CVS sunt: rasa afro-americană a mamei, necesitatea a cel puțin 2 aspirații/inserții ale acului, sângerarea abundentă în cursul CVS, vârsta maternă sub 25 de ani și vârsta de gestație la CVS sub 10 săptămâni, așa cum reiese dintr-un studiu retrospectiv de mare amploare⁵⁴ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**). Prezența anomaliilor fetale structurale și dimensiunile mari ale translucenței nuchale se asociază cu un risc a priori mai mare de avort². Acest risc este crescut de CVS. De asemenea, se pare că nivelele serice scăzute de PAPP-A anunță un risc crescut de avort după CVS. Aceasta se datorează probabil asocierii dintre nivelele scăzute de PAPP-A și patologia placentară⁶⁰ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**).

Este plauzibil că unii factori ar putea crește riscul de avort după CVS, deși aceste asocieri nu au fost

demonstrate cu certitudine. În această grupă sunt incluse^{3,22}: fibroame uterine; vârsta maternă avansată; malformațiile uterine; decolarea de membrane corioamniotice; hematoamele retroplacentare; istoricul de sângerare pe cale vaginală sau sângerarea vaginală în momentul manevrei; retroversia uterină; bradicardia fetală persistentă după procedură (**NIVEL DE EVIDENȚĂ 2-**).

3. TESTAREA SÂNGELUI FETAL (FBS)

- FBS trebuie practicat transabdominal, după 18+0 săptămâni, folosindu-se un ac de calibru 20-22-G, sub control ecografic.
- Cele mai frecvente indicații pentru FBS sunt investigarea mozaicismului cromozomial după amniocenteză și evaluarea hematologică a fătului.
- Factorii asociați cu riscul crescut de avort după FBS sunt defectele structurale fetale (inclusiv hidropsul), restricția intrauterină de creștere (IUGR) și, posibil, vârsta gestațională <24 de săptămâni (**GRAD DE RECOMANDARE: B**).

S-au descris mai multe metode de abord al venei ombilicale pentru FBS, inclusiv cordonocenteza (la nivelul inserției placentare a cordonului ombilical sau în ansă liberă de cordon) și puncția porțiunii intrahepatice a venei, transhepatic. Termenul de „cordonocenteză” se referă la tehnica ghidată ecografic de puncție a cordonului ombilical (a venei ombilicale), fie în scop diagnostic (FBS) fie terapeutic (transfuzie intrauterină sau injectare de substanțe farmaceutice active). Prima serie de cazuri care a raportat FBS s-a publicat în 1987⁶¹. FBS trebuie practică după împlinirea vârstei de 18+0 săptămâni de sarcină, pentru că riscul de avort este crescut înaintea acestei vârste⁶².

Tehnică

Se introduce un ac de 20-22-G transabdominal, sub ghidaj ecografic continuu, și se inseră în vena ombilicală. Tehnica „cu mâna liberă” se folosește mai frecvent, deși unii operatori preferă folosirea unui ghid pentru ac. Dacă placenta este inserată anterior, este recomandată puncția la nivelul inserției placentare a cordonului ombilical. Dacă placenta are inserție posterioară, se puncționează o ansă liberă de cordon ombilical, sau porțiunea intraabdominală a venei ombilicale⁶² (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4**).

Atunci când operatorul are impresia că vârful acului a atins zona țintă, poate să încerce confirmarea poziționării corecte prin injectarea unei cantități mici de ser fiziologic. Trebuie evitată cu grijă lezarea arterelor ombilicale. Se tentează aspirarea în corpul seringii (de către un ajutor sau de către operator) până când se obține o probă de sânge. Originea sângelui trebuie confirmată microscopic (cu un analizor automat pentru sânge), prin evaluarea volumului corpuscular celular mediu, sau

folosind testul de acidificare rapidă (adică Kleihauer Betke sau Apt test)⁶².

Ca tehnică alternativă a fost propusă puncția venei intrahepatic, atunci când cordonul ombilical este dificil de accesat sau dacă puncția eșuează la locul de implantare a cordonului ombilical în placentă⁶³. FBD prin puncția venei intrahepatic are câteva avantaje în plus: elimină complicațiile de cordon, reduce riscurile de hemoragie fetală și de hemoragie fetomaternală și oferă certitudine în ceea ce privește originea fetală a probei de sânge.

Avortul secundar

Riscul de avort după FBS este de 1% până la 2%⁶⁴⁻⁶⁶. Procedura a fost asociată cu 3.2% risc de deces fetal (vs 1.8% la cazurile control ajustate), într-un studiu retrospectiv de mari dimensiuni, ce a inclus 1821 paciente supuse FBS cu succes. Aceasta duce la o rată netă de avort spontan de 1.4%⁶⁴ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**).

Factorii asociați cu un risc crescut de avort după FBS includ anomalii fetale, IUGR și vârsta de gestație <24 de săptămâni. Un studiu retrospectiv de mici dimensiuni a găsit o rată de avort de 14% (4/29) la feții cu defecte structurale și 25% (9/36) la feții cu hidrops, spre deosebire de numai 1% (1/76) la feții cu aspect ecografic normale⁶⁵ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ 2++**). Un studiu retrospectiv mult mai extins (n=1878) a raportat de asemenea creșterea ratelor de avort la feții cu IUGR severă (8.9%) sau cu anomalii structurale (13.1%), în comparație cu doar 1% pentru feții cu aspect ecografic normal⁶⁶ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ 2++**). În plus, un studiu retrospectiv, extins, ce a inclus 2010 proceduri, a indicat că ratele de avort în legătură cu FBS pot să fie mai mari înainte de 24 de săptămâni, în comparație cu FBS practicat la peste 24 de săptămâni (2.7% vs 1.9%)⁶⁷ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**).

Această procedură trebuie practică numai de operatori experimentați. Este firesc ca riscurile de complicații sau de eșec în obținerea probei să fie mai scăzute dacă experiența operatorului este mai mare, deși nu există date publicate.

4. PACIENTELE ELIGIBILE PENTRU DIAGNOSTICUL INVAZIV PRENATAL

- Orice procedură invazivă trebuie să fie precedată de o consiliere în detaliu, care să includă informații despre beneficiile așteptate, riscurile și aspectele tehnice ale testării.
- Indicațiile valide în prezent pentru testarea prenatală invazivă sunt riscul crescut pentru anomalii cromozomiale, riscul crescut de boli ereditare genetice sau metabolice și riscul crescut pentru anumite infecții perinatale.

Înainte de procedura de diagnostic prenatal se impune o ședință de consiliere a cuplului. Aceasta poate fi practică de un specialist obstetrician sau de un specialist în medicina fetală, de un genetician, sau de o asistentă medicală cu pregătire în domeniu (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4**). Trebuie prezentate și discutate următoarele aspecte²: beneficiile și riscurile manevrelor invazive de diagnostic prenatal vs screening^{17,22}; diferențele între CVS și amniocenteză în ceea ce privește acuratețea rezultatelor, complicațiile, vârsta de gestație la care se practică și modul de întrerupere al sarcinii în cazul în care se obțin rezultate anormale²²; riscul estimat al procedurii, folosindu-se datele locale sau naționale; acuratețea și limitele testului/testelor de laborator care urmează să fie solicitate, specific pentru cazul respectiv, cu informații despre rata de rezultate neconcludente și despre intervalul de timp până la obținerea rezultatelor; metoda de comunicare a rezultatelor; recomandări medicale pentru perioada de după test; necesitatea imunizării prin vaccinare anti-D, dacă pacienta este Rh negativ și nu este imunizată^{2,22}. După acest proces de informare detaliată, toate pacientele trebuie să semneze un consimțământ informat².

Indicațiile amniocentezei și ale CVS

În prezent, se consideră valide următoarele indicații ale diagnosticului invaziv prenatal, prin amniocenteză sau CVS: riscul crescut pentru aneuploidii fetale, riscul crescut pentru o boală fetală cu un mecanism cunoscut, genetic sau biochimic, infecțiile materne transmisibile, și, în anumite circumstanțe, la cererea mamei.

Riscul crescut pentru aneuploidii fetale (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4)

Riscul crescut poate fi obținut după un test de screening (testul combinat în primul trimestru; testarea cfDNA/test prenatal non-invaziv [NIPT]; biochimia în trimestrul al doilea [test triplu sau cvadruplu]); anomalii descoperite ecografic (anomalii structurale fetale ce se asociază frecvent cu anomalii cromozomiale); istoric obstetrical (antecedente de făt sau copil cu aneuploidie) sau istoric familial (unul din părinți este purtător al unei translocării sau inversii cromozomiale balansate, aneuploidie parentală sau mozaicism pentru aneuploidie)¹⁷.

Vârsta maternă avansată (>35 de ani), ca și criteriu unic, nu ar trebui considerată o indicație, deși, în anumite state, aceasta a rămas între criteriile acceptate pentru testare invazivă^{4,17}.

Concepția prin tehnici de reproducere umană asistată, per se, nu este considerată o indicație validă pentru diagnosticul prenatal invaziv. Totuși, viitorii părinți care au obținut sarcina după injecție intracitoplasmică de spermatozoid datorită oligospermiei, trebuie informați că există un risc crescut de anomalii cromozomiale la nivelul

spermatozoidelor ce cauzează infertilitatea, și că acestea pot fi transmise descendenților băieți.

*Riscul crescut pentru o boală fetală cu mecanism cunoscut, genetic sau biochimic*¹⁷ (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4)

Riscul crescut poate proveni de la: o boală ereditară familială, dată de o mutație cunoscută sau de o modificare biochimică cunoscută; făt masculin la o mamă care are status de purtător pentru o boală cu transmisie X-linkată; ambii părinți au status de purtător pentru o boală autosomală recesivă.

*Boli infecțioase materne transmisibile*¹⁷ (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4)

Testarea prenatală invazivă poate să fie indicată pentru a confirma sau a infirma transmiterea infecției la făt, în cazul în care mama suferă o infecție primară sau un episod de seroconversie pentru toxoplasma, citomegaloviroză sau rubeolă.

La cererea mamei (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4)

Cerința maternă, ca și criteriu unic, nu se consideră în general o indicație validă pentru diagnosticul invaziv prenatal, dar în circumstanțe excepționale, de exemplu când părinții suferă de anxietate acută, specialistul în medicină fetală poate să permită practicarea lui, după consilierea extensivă a părinților.

Indicațiile FBS (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4)

Cele mai frecvente indicații pentru FBS sunt investigarea mozaicismului cromozomial după amniocenteză și evaluarea hematologică fetală (stabilirea nivelului de anemie sau numărarea trombocitelor/limfocitelor)^{17, 62}.

În practica curentă, unele indicații au devenit extrem de rare, pentru că au fost înlocuite pe scară largă de CVS și amniocenteză^{17, 62}: obținerea cariotipului complet; stabilirea grupei sanguine sau a statusului de antigene plachetare; teste genetice; infecții; investigații plasmatică sau serice (de ex. metaboliți, hormoni).

5. PRINCIPII CARE TREBUIE RESPECTATE ÎNAINTE ȘI DUPĂ PROCEDURĂ

- Înainte de a practica o procedură invazivă prenatală trebuie verificat statusul Rh al mamei și prezența de aloanticorpi serici; trebuie administrată tuturor pacientele neimunizate, profilactic, imunoglobulina anti-D, într-un interval de 72 de ore de la procedură, cu excepția cazurilor în care tatăl presupus al fătului este de asemenea Rh negativ.
- Nu se recomandă screening pentru infecțiile virale cu transmitere sanguină, ca virusurile hepatitice B și C

(HBV și HCV), sau virusul imunodeficienței umane dobândite (HIV).

- Înainte de procedura invazivă, de rutină, nu se recomandă tratamentul profilactic cu antibiotice.
- Când se practică o procedură invazivă trebuie respectate principiile de asepsie.
- Trebuie oferit medicului curant raportul detaliat al procedurii.

Testarea grupului sanguin al mamei și profilaxia în sistemul Rh (NIVEL DE EVIDENȚĂ:2+).

În prezent, toate ghidurile în vigoare recomandă testarea pacientelor pentru statusul Rh și pentru prezența de aloanticorpi înainte de procedurile invazive⁶⁸. La pacientele Rh negative neimunizate, care au partener Rh pozitiv, este puternic recomandată profilaxia Rh după procedurile invazive (excepție fac cazurile la care s-a practicat testarea serică maternă cffDNA și aceasta a arătat că fătul este de asemenea Rh negativ). De obicei se administrează intramuscular o singură doză fixă de anticorpi anti-D⁶⁸. Într-un studiu prospectiv ce a inclus 361 de paciente Rh negativ cărora li s-a practicat amniocenteză, nu au primit profilaxia cu vaccin anti-D și au născut ulterior un făt Rh pozitiv, 5 (1.4%) au demonstrat dezvoltarea de anticorpi anti-D; niciunul dintre nou-născuți nu a avut consecințe clinice⁶⁹. Rata corespondentă într-o serie de 115 paciente a fost 3.4%; unul din cei 4 nou-născuți a impus două transfuzii, dar dezvoltarea lui a fost normală la vârsta de 2 ani⁷⁰. Cu toate acestea, profilaxia anti-D după amniocenteză se recomandă încă de la sfârșitul anilor 1970⁷¹, și într-o serie de 944 paciente Rh negativ care au primit imunoglobulina anti-D, nu s-a înregistrat niciun caz de imunizare Rh⁷².

Screening pentru infecții materne virale transmise sanguin

Riscul transmisiei virale la făt după manevrele invazive este neglijabil și aceasta apare probabil doar la gravidele cu încărcătură virală extrem de mare⁷³.

Tratamentul profilactic cu antibiotice

Există un singur RCT cu privire la administrarea profilactică de antibiotice (azitromicină) înainte de amniocenteză ($n=34923$): în grupul tratat cu azitromicină ($n=21219$) s-au constatat rate de avort legat de procedură (0.03%) și de PPRM (0.06%) mai scăzute decât în grupul fără intervenție (0.28% și respectiv, 1.12%, $n=12529$)⁷⁴ (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 1-). Totuși, publicarea acestui studiu a declanșat atât dispute științifice, cât și dispute de ordin legal⁷⁵⁻⁷⁷, și rezultatele sale trebuie interpretate cu precauție. Un studiu retrospectiv mult mai mic ($n=1744$) nu a detectat diferențe între ratele de avort, când s-au comparat pacientele tratate profilactic cu antibiotice (amoxicilină/acid clavulanic sau azitromicină, rată 1.3%) cu pacientele fără tratament (1.2%)⁷⁸ (NIVEL DE

EVIDENȚĂ: 2++). În prezent, organismele științifice nu pot recomanda profilaxia cu antibiotice, pentru că există insuficiente date de bună calitate pentru a putea fi evaluat efectul profilaxiei cu antibiotice înainte de o procedură invazivă⁷⁹.

Examinarea ecografică (înainte și după procedură) (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4)

Înainte de a supune pacienta unei proceduri invazive, trebuie verificate ecografic următoarele: numărul de feți și viabilitatea lor; localizarea placentei; cantitatea de lichid amniotic; vârsta de gestație³. Examinarea ecografică se practică de rutină și după procedura invazivă, pentru a se verifica frecvența cardiacă fetală, aspectul placentei (sau prezența de hematoame) și cantitatea de lichid amniotic. Aceasta se poate practica imediat după procedură, sau după câteva zile, în funcție de politica internă a instituției²².

Asepsia (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4)

Atunci când se practică manevre invazive trebuie avute în vedere principiile de asepsie, pentru a scădea riscul de infecție feto-maternă. Se recomandă utilizarea unei mășți mobile cu mânuși, comprese, pense și ace, toate sterile³. Tegumentele abdominale trebuie dezinfectate cu soluții antiseptice (clorhexidină sau soluții iodate) înainte de CVS transabdominal, de amniocenteză sau de FBS, și apoi se poate proceda la izolarea cu câmpuri sterile. Sonda ecografică se poate acoperi cu o husă sterilă sau se poate dezinfecta. Pentru a se evita contaminarea bacteriană este puternic recomandată folosirea de gel steril. Înainte de practicarea CVS transcervical se montează un specul steril și se aplică soluții antiseptice, atât la nivelul pereților vaginali, cât și a colului^{2,3,5}.

Anestezia locală

O meta-analiză recentă Cochrane a obținut rezultatele cumulate de la 5 RCT care au evaluat diferite metode de analgezie folosite la amniocenteză; nu există un studiu randomizat cu privire la CVS. S-a ajuns la concluzia că, în general, amniocenteza produce o durere de nivel scăzut și, de aceea, nu există argument științific care să sprijine folosirea analgeziei⁸⁰ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 1+**). Înainte de CVS transabdominal, la care se folosesc ace cu calibrul mai mare, poate fi folosită anestezia locală pentru a reduce disconfortul pacientei^{2,3,80}. 89% din operatori au raportat folosirea anesteziei locale la CVS, într-un studiu recent în UK⁴⁷ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 3**). Se poate folosi anestezia locală și înainte de FBS, pentru a se reduce riscul mișcărilor materne în timpul procedurii⁶². Nu a fost raportată până în prezent folosirea anesteziei locale înainte de CVS transcervical.

Raportul (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4)

Atât pacientei, cât și medicului curant, trebuie să li se ofere raportul detaliat al manevrei invazive. Acesta trebuie să includă: indicația diagnosticului invaziv²; datele ecografice înainte de procedură²; descrierea procedurii: instrumentele folosite, locul de puncție, numărul de puncții, cantitatea de probă, aspectul lichidului amniotic (în cazul amniocentezei); viabilitatea fătului, aspectul placentei și al lichidului amniotic după procedură²; statusul Rh și vaccinarea, când e cazul²; examenele de laborator solicitate, de ex. cariotip bandat convențional tip G și/ sau reacția cantitativă în fluorescență de polimerizare în lanț (QF-PCR)/ hibridizarea fluorescență in situ (FISH), cu sau fără micro-deleții².

Recomandări după procedură (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4)

Limitarea activității fizice pentru primele 12 - 24 de ore este opțională, pentru că nu există nici o evidență a beneficiului clinic. Nu se recomandă de rutină nici un tratament medical, deși se poate folosi paracetamol (acetaminofen) imediat după procedură, dacă apare un disconfort abdominal intens³. Nu s-au demonstrat clar beneficii în evoluția clinică la administrarea de progesteron sau de medicamente tocolitice (ca terbutalina), după amniocenteză sau după CVS⁷⁹. După test se recomandă consultul genetic numai în cazurile cu rezultate anormale¹⁷ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ 4**).

6. TIPURI DE TESTEGENETICE: CE TREBUIE CERUT

Prin prelucrarea probelor fetale obținute după proceduri invazive se pot obține următoarele teste de laborator: cariotip complet, teste rapide, diagnostic molecular pentru anomalii cromozomiale nebalansate și diagnosticul bolilor monogenice.

Cariotip complet (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4)

Metoda convențională pentru analiza cariotipului este analiza metafazelor din cultura de amniocite, obținute prin amniocenteză, sau din celulele mezenchimale placentare, obținute prin CVS. Rezultatele sunt disponibile în 2 săptămâni. Prin contrast, analiza metafazelor limfocitelor fetale obținute prin cordonocenteză, se poate face în 2-5 zile. Este posibilă și analiza directă a metafazelor citotrofoblastice după CVS, și rezultatele se pot obține în 5 zile¹⁷.

Testele rapide (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4)

Testele rapide, de ex. QF-PCR (sau FISH, folosit mai rar) se pot practica din vilozități sau lichid amniotic, pentru a fi testați anumiți cromozomi (21, 13, 18, X și Y). Aceste teste oferă rezultatele în 1-2 zile și se folosesc de obicei

după încadrarea pacientei în grupa de risc mare cu ajutorul unui test de screening sau la feții care prezintă anomalii ecografice sau markeri ecografici pentru aneuploidiile cele mai frecvente¹⁷. În anumite instituții, folosirea QF-PCR a înlocuit cariotiparea completă convențională. Totuși, uneori s-a raportat imprecizia acestor teste rapide (rezultate fals pozitive sau fals negative). De aceea, înainte de a se lua decizii clinice cu privire la continuarea sarcinii în baza rezultatelor anormale ale unui test rapid, acestea trebuie confirmate prin analiza metafazelor din culturi, sau trebuie să se demonstreze asocierea de anomalii ecografice⁸¹. Valoarea legală a testelor rapide, ca unic criteriu în indicația întreruperii terapeutice de sarcină, este diferită în diferite sisteme de sănătate și se bazează pe politicile locale de sănătate.

Diagnosticul molecular al anomaliilor cromozomiale nebalansate

În diagnosticul prenatal au fost introduse recent tehnicile de microșiruri ADN, ca hibridizarea genomică comparativă pe microșiruri (aCGH). Aceste metode pot detecta deleții și duplicații cromozomiale submicroscopice (variații ale numărului de copii [CNV])¹⁷. Sunt disponibile diverse platforme, inclusiv microșiruri care permit investigarea întregului genom (la rezoluții de 10-400 Kb), cele care vizează anumite regiuni – microșiruri țintite, ca de exemplu testarea prenatală bazată pe clone cromozomiale artificiale bacteriene (BACS) cuplate cu microsferi ("bacterial artificial chromosome – BACS-on beads" –BoBs) și microșiruri combinate. În primul studiu de mari dimensiuni care a comparat microarray vs cariotipare în diagnosticul prenatal, s-a demonstrat că microarray poate detecta anomalii relevante clinic în 6% din feții care prezentau cariotip convențional normal și defecte structurale și în 1.7% dintre cei care erau supuși testelor invazive pentru vârsta maternă avansată sau după încadrarea în grupa de risc mare la testele de screening⁸². S-au publicat mai multe studii rezultând o augmentare cumulată de diagnostic de 7.0% și 5.0%, dacă se folosește CGH la feții cu anomalii cardiace congenitale și respectiv, la cei cu NT crescută^{83,84} (**NIVEL DE EVIDENȚĂ 2++**).

În prezent, aceste tehnici sunt recomandate în cazurile în care se descoperă anomalii fetale structurale⁸², sau la valori ale NT în primul trimestru de peste 3.5 mm⁸³⁻⁸⁴. În acest grup de sarcini, dacă se folosește microarray, se găsesc rate crescute de CNV patologic comparat cu analiza convențională. Cu toate acestea, utilizarea microarray în populația neselectată a suscitât dezbateri aprinse, datorită dificultăților de interpretare și de consiliere în cazurile în care se descoperă variante cu semnificație necunoscută (VOUS). Unii cercetători au propus ca VOUS, în contextul incertitudinilor cu privire la semnificația acestora și probabil neavând relevanță clinică, să nu fie raportate pentru a depăși dificultatea consilierii viitorilor părinți,⁶ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4**).

Diagnosticul bolilor monogenice

Procedurile invazive se pot folosi în diagnosticul prenatal al oricărei boli monogenice cu mecanism molecular cunoscut, sau care a fost identificat anterior (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4**).

7. INFECȚIILE MATERNE

- Riscul transmisiei verticale a HBV după amniocenteză nu pare să fie crescut în cazul pacientelor HBeAg negative.
- Riscul transmisiei verticale a HIV nu este crescut la pacientele care primesc terapie antiretrovirală combinată intens activă (HAART).
- În cazurile de infecție maternă cu HBV, HCV sau HIV se preferă testele non-invazive, ca act de prudență. Dacă se practică amniocenteza, trebuie depuse toate eforturile să se evite puncția transplacentară.

La pacientele cu infecție cronică, la amniocenteză trebuie să se evite introducerea acului transplacentar. În general, rata de transmisie la făt pare să depindă de viremia maternă⁸⁵.

Hepatita virală B (HBV)

Un studiu, care a comparat ratele de transmisie verticală la copiii din mamele cu HBsAg pozitiv supuse amniocentezei vs din cele la care nu s-a practicat amniocenteza, a demonstrat că în grupul cu manevra invazivă au fost prezente rate globale de transmitere mai mari (6.35% vs 2.53%). Ratele de transmitere nu au fost diferite între grupul supus amniocentezei și grupul de control atunci când viremia a fost scăzută, dar au fost foarte mari (50%) în grupul cu amniocenteză dacă viremia a fost mai mare de $\geq 7 \log_{10}$ copii/ml⁸⁵ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**).

Ratele de transmitere fetală nu par a fi mai mari în cazurile de paciente cu HBsAg pozitiv și HBeAg negativ comparat cu cazurile control (1.5-3%), dar acest risc este probabil crescut la pacientele cu HBeAg pozitiv, în comparație cu cazurile control. Rolul protector al imunoprofilaxiei și al terapiei antivirale înainte de procedură un a fost încă explorat în aceste cazuri^{86,87} (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**).

Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada recomandă în prezent să fie depuse toate eforturile pentru a evita inserția acului prin placentă sau foarte aproape de marginea acesteia⁷³, deși actual sunt publicate puține date, mai ales cu privire la riscul potențial crescut la pacientele cu HBeAg pozitiv.

Hepatita cu virus C (HCV)

Cu privire la transmisia materno-fetală a HCV în cursul amniocentezei există puține date disponibile, deși s-a

prezentat că ratele de infecție fetală sunt similare cu cele de la mamele HCV pozitive care nu au fost supuse amniocentezei¹⁷.

Virusul imunodeficienței umane dobândite (Human immunodeficiency virus - HIV)

Înainte de era medicamentelor antiretrovirale amniocenteza a fost un factor de risc major pentru transmisia verticală a HIV. Un studiu retrospectiv asupra 553 de copii din mame HIV-1 pozitive a raportat că amniocenteza a reprezentat un factor de risc independent pentru transmisia verticală, crescând riscul de aproximativ 4 ori (risc estimat 4.1 (95% CI, 2.1 – 9.5))⁸⁸ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ 2+**).

Acest tablou s-a schimbat radical după introducerea terapiei combinate antiretrovirale (c-ART). În Spania s-a practicat un studiu care a comparat prognosticul a 366 mame HIV-pozitive, înainte și după 1997, când a fost implementată pe scară largă terapia antiretrovirală: ratele de transmitere verticală la pacientele care au fost supuse amniocentezei față de cele care nu au trecut prin procedură au fost de 30% (3/ 10) și 16.2% (40/247), înainte de 1997, iar ratele corespondente au scăzut la 0% (0/ 18) și 3.7% (3/ 81), respectiv, după 1997⁸⁹ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2+**). Rate scăzute similar după 1997 au mai fost raportate într-un studiu din Italia (3.3%)⁹⁰ și în unul din Franța (0%)⁹¹. Mai mult, un studiu multicentric organizat în Franța a subliniat superioritatea HAART (rată de transmitere 0%) față de tratamentul cu zidovudină ca terapie unică (rată de transmitere 6.1%) sau față de cazurile netratate (rata de transmitere 25%) la femeile HIV pozitive la care s-a practicat amniocenteză⁹² (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**).

Dacă viremia este scăzută, dacă pacienta a fost sub tratament c-ART dinainte de concepție, sau dacă viremia este mare, dar tratamentul c-ART a fost demarat cu cel puțin 2 săptămâni înainte de amniocenteză, se pare că transmiterea fetală nu crește la femeile HIV pozitive supuse amniocentezei comparat cu cazurile control⁹⁰⁻⁹³.

Conform Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, amniocenteza crește riscul de transmitere verticală la pacientele fără c-ART. Dacă este posibil, trebuie inițiată c-ART și procedura trebuie amânată până când viremia devine nedetectabilă⁷³. Ca și în cazul HBV și HCV, la mamele HIV pozitive trebuie depuse toate eforturile să se evite introducerea acului prin (sau foarte aproape de) placenta⁷³.

Riscurile de transmitere verticală după CVS sau cordonocenteză a HBV, HCV sau HIV nu au fost investigate în amănunt încă⁷³.

8. SARCINA MULTIPLĂ

- În sarcinile gemelare, ratele de avort după CVS și amniocenteză par a fi similare (**GRAD DE RECOMANDRE: C**).

În sarcinile gemelare este de preferat ca manevrele invazive să fie practicate de un specialist care poate să asigure și întreruperea selectivă de sarcină¹⁷. Toate datele cu privire la riscul de avort după procedură provin din studii retrospective de cohortă, pentru că nu sunt disponibile RCT.

Amniocenteza în sarcina gemelară

Ratele de avort după amniocenteză în sarcina gemelară au fost evaluate în câteva studii retrospective. Printre cele mai recente, un studiu case-control din Canada a raportat o rată de avort după amniocenteză de 3%, în comparație cu 0.8% la cazurile control⁹⁴; într-o serie de cazuri din Spania, s-au raportat 2.7% vs 2.6%⁹⁵ și un studiu din America a raportat rate de avort de 3.2% vs 1.4%⁹⁶ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2+**). O meta-analiză care a sumarizat datele a calculat un risc cumulat de avort de 3.07% (2.54% înainte de 24 de săptămâni). Pentru studiile case-control ratele calculate de avort în sarcinile gemelare cărora li s-a practicat amniocenteză și în cazurile martor de sarcină gemelară ratele au fost de 2.59% vs 1.53% (RR, 1.81 (95% CI, 1.02-3.19))⁹⁷. Nu s-au găsit diferențe între tehnica cu o puncție vs tehnica cu două puncții⁹⁷ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**).

CVS în sarcina gemelară

Datele despre CVS sunt și mai limitate în cazurile de sarcină gemelară. Meta-analiza menționată mai sus⁹⁷ a calculat o rată de avort de 3.84% după CVS în sarcina gemelară. Nu au fost identificate diferențe semnificative între cazurile cu abord transabdominal sau transcervical, între sistemele cu un singur ac vs sistemul cu ac dublu, și între tehnica cu o puncție vs cea cu două puncții⁹⁷ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2++**). În studiile retrospective care au comparat CVS vs amniocenteza nu au fost raportate diferențe semnificative între cele două metode, cu privire la rata de avort. Un studiu care a inclus datele dintre anii 1984-1990 a arătat o rată de avort de 3.2% după CVS vs 2.9% după amniocenteză⁹⁸. Într-un studiu mai recent s-au raportat date similare, cu o rată de avort de 3.85% după CVS, și respectiv de 4% după amniocenteză⁹⁹ (**NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2+**). Nu există suficiente date pentru a compara ratele de avort în cazurile de sarcină gemelară cu CVS vs riscul de avort spontan în sarcina gemelară.

Sarcini multiple cu rang mai înalt de doi

Nu există în literatură date cu privire la riscul de avort după manevrele invazive în cazul sarcinilor multiple cu rang mai înalt de doi.

Corionicitatea și localizarea

Înainte de a se practica manevre invazive în sarcinile multiple are o importanță critică stabilirea corionicității și localizarea placentei/placentelor. De asemenea, gemenii trebuie etichetați (cu diagrame) și trebuie consemnată, dacă există, discordanța dintre sexe^{3,100,101}.

Tehnica de amniocenteză în sarcina gemelară

Tehnica de amniocenteză în sarcina gemelară este diferită în funcție de corionicitate^{98,101}.

Amniocenteza în sarcina gemelară bicorială

În sarcina gemelară bicorială se recomandă punționarea ambilor saci amniotici. Dacă se folosește tehnica cu două punții (câte una pentru fiecare sac), riscul de a fi punționat același sac amniotic de două ori este scăzut (1.8%)¹⁰¹. Dacă se dorește înlăturarea unui dubiu, se poate instila în sac, după prima punție, o substanță colorată (indigo carmin), în cazurile dificile, sau în sarcinile multiple cu ordin mai mare de doi. Folosirea albastrului de metilen în calitate de colorant a fost abandonată, datorită riscului crescut de anomalii fetale (atrezie de jejun)^{102,103} (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2+). Se poate folosi și tehnica cu o singură punție, urmată de pasaj transmembranar, prin membrana dintre cei doi gemeni. În acest caz, trebuie îndepărtați primii 1-2 ml de lichid amniotic extras după pasajul transmembranar, pentru a se evita contaminarea de la primul geamăn¹⁰¹. Nu s-a demonstrat creșterea riscului de avort dacă se folosește tehnica celor 2 punții față de tehnica cu o singură punție⁹⁹ (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 2+).

Amniocenteza în sarcinile gemelare monocoriale diamniotice

În sarcina gemelară monocorială diamniotică trebuie să se punționeze un singur sac, dacă corionicitatea a fost clar stabilită ecografic înainte de 14 SA și dacă anatomia și creșterea fetală sunt concordante. În caz contrar, trebuie să se punționeze ambii saci¹⁰¹ (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4). Tehnica cu două punții trebuie folosită și după fertilizarea in vitro (*in-vitro* fertilization - IVF) sau în cazul în care există discordanță de anomalii sau discordanță de creștere (existând un risc mic de discordanță în cariotip). Dacă punționarea celor doi saci este indicată clinic, se recomandă tehnica cu două punții, pentru a se evita producerea iatrogenă a unei sarcini monoamniotice¹⁰¹ (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4).

Tehnica CVS în sarcina gemelară

În sarcina gemelară și tehnica CVS trebuie adaptată în funcție de corionicitate⁹⁷.

CVS în sarcina gemelară bicorială

În sarcina gemelară bicorială la care se practica CVS transabdominal, trebuie făcute fie 2 punții separate, câte una în fiecare arie de trofoblast, fie o singură punție care are obiectivul de a obține probe din ambele placentе, secvențial (tehnica cu ac dublu cu un ac exterior unic de calibru 18-19-G și două ace interne diferite de calibru 20-G, câte unul pentru fiecare placentă). În CVS cu abord transcervical trebuie făcute două biopsii, câte una în fiecare placentă¹⁰¹ (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4). S-au raportat erori de biopsiere sau biopsie fără diferențiere în 3-4% din cazuri¹⁰¹. În 1% din CVS la sarcinile gemelare s-a raportat contaminarea țesutului corial cu celule din placentе diferite în aceeași probă¹⁰⁴. Pentru a reduce riscul rezultatelor nerelevante sau eronate, se recomandă biopsia placentei în apropierea inserției cordonului ombilical și evitarea ariei din apropierea membranei separatoare. Sau se poate folosi un abord combinat: transabdominal și transcervical (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4).

CVS în sarcina gemelară monocorială (NIVEL DE EVIDENȚĂ: 4)

În sarcina gemelară monocorială se recomandă o singură punție, în apropierea liniei ecuatoriale amniotice. După IVF sau în cazurile de discordanță de anomalie sau de creștere trebuie considerată schimbarea CVS cu amniocenteza dublă (din cauza riscului, foarte scăzut, de cariotip discordant al acestor cazuri)¹⁰¹.

9. PROFILAXIA TROMBEMBOLISMULUI ÎN INTERVALUL DINAINTEA PROCEDURILOR INVAZIVE

Nu există date cu privire la întreruperea terapiei pentru profilaxia trombembolismului înainte de o procedură invazivă. Recomandările pot deriva din studiile care s-au desfășurat pe alte tipuri de proceduri invazive transcutane, incluzând biopsia hepatică. Se pare că nu este justificată clinic întreruperea dozelor profilactice de aspirină sau a tratamentului cu heparină cu moleculă mică. Pare totuși recomandabilă amânarea unei doze de heparină^{105,106}.

10. AUDITUL

Trebuie ca fiecare examinator să își auditeze calitatea activității prin păstrarea următoarelor date: numărul de intervenții invazive/an, numărul de probe la care rezultatul a arătat material insuficient; numărul de probe de lichid amniotic contaminat hemoragic; numărul de intervenții la care a fost necesară mai mult de o punție și numărul de

puncții; prognosticul sarcinii (inclusiv numărul de avorturi secundare și intervalul de timp după procedură la care au intervenit, scurgerile de lichid amniotic, nașterile înainte de termen, cazurile de ruptură de membrană); alte complicații ale sarcinii²².

11. PROCESUL DE INSTRUIRE

Pregătirea pentru executarea manevrelor invazive trebuie să înceapă utilizându-se un model/simulator, pentru a se exersa manevrarea cu menținerea traseului acului în fereastra ecografică, astfel încât să rămână vizibil întregul ac, pe tot parcursul procedurii. Aceasta garantează siguranța procedurii. Practica clinică trebuie să înceapă cu amniocentezele „simple” (adică sarcini cu inserție posterioară a placentei și cu o cantitate normală de lichid amniotic) sau cu CVS „simple” (cazuri la care placenta este mai ușor de abordat) sau la femeile care urmează să fie supuse întreruperii de sarcină. Numărul minim de proceduri efectuate în cadrul pregătirii, necesar pentru ca operatorul să atingă nivelul optim de siguranță, variază larg în literatură (de la 45 la 300). Totuși, după literatura publicată, nu este de așteptat ca tehnica să se mai îmbunătățească după ce operatorul a practicat independent 100 de proceduri.

AUTORII GHIDULUI

Acest Ghid a fost realizat pentru International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) de către:

T. Ghi, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Parma, Parma, Italy

A. Sotiriadis, Department of Obstetrics and Gynecology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

P. Calda, Department of Obstetrics and Gynecology, Charles University in Prague, First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital, Prague, Czech Republic

F. Da Silva Costa, Monash Ultrasound for Women and Perinatal Services, Monash Medical Centre, Melbourne, Victoria, Australia

N. Raine-Fenning, Division of Child Health, Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK – Nurture Fertility, The Fertility Partnership

Z. Alfirevic, Department of Women’s and Children’s Health, University of Liverpool, Liverpool, UK

G. McGillivray, Victorian Clinical Genetics Services, Mercy Hospital for Women, Murdoch Children’s Research Institute, Melbourne, Australia

Review public a fost realizat de:

R. Fareeduddin, **F. Prefumo**, **A. Borrell**, **A. Khalil**, **M. Bebbington** și **M. Vica Calomfirescu**.

Acest Ghid a fost evaluat peer-review de către Comitetul pentru Standarde Clinice.

Review extern important a fost realizat de:

M. D. Kilby, Centre for Women’s and Children’s Health, University of Birmingham and Fetal Medicine

Centre, Birmingham Women’s Foundation Trust, Birmingham, UK

S. Suresh, Mediscan, Mylapore, Chennai, India

Versiunea finală este responsabilitatea Comitetului pentru Standarde Clinice ISUOG.

Reevaluarea ghidului va începe peste 4 ani sau în cazul în care date evidente sugerează că o actualizare mai devreme este necesară.

CITARE

Acest Ghid trebuie citat ca: ‘Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, McGillivray G, on behalf of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 256–268.’

BIBLIOGRAFIE

1. Sarto GE. Prenatal diagnosis of genetic disorders by amniocentesis. *Wis Med J* 1970; 69: 255–260.
2. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. Green-top Guideline No. 8, June 2010.
3. Wilson RD, Davies G, Gagnon A, Desilets V, Reid GJ, Summers A, Wyatt P, Allen VM, Langlois S; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Amended Canadian guideline for prenatal diagnosis (2005) change to 2005—techniques for prenatal diagnosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; 27: 1048–1062.
4. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27: 1–7.
5. Cruz-Lemini M, Parra-Saavedra M, Borobio V, Bannasar M, Gonc’ e A, Mart’inez JM, Borrell A. How to perform an amniocentesis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 727–731.
6. Athanasiadis AP, Pantazis K, Goulis DG, Chatzigeorgiou K, Vaitis V, Assimakopoulou E, Tzeveleki F, Tsalikis T, Bontis JN. Comparison between 20G and 22G needle for second trimester amniocentesis in terms of technical aspects and short-term complications. *Prenat Diagn* 2009; 29: 761–765.
7. Uludag S, Aydin Y, Ibrahimova F, Madazli R, Sen C. Comparison of complications in second trimester amniocentesis performed with 20G, 21G and 22G needles. *J Perinat Med* 2010; 38: 597–600.
8. Giorlandino C, Mobili L, Bilancioni E, D’Alessio P, Carcioppolo O, Gentili P, Vizzone A. Transplacental amniocentesis: is it really a higher-risk procedure? *Prenat Diagn* 1994; 14: 803–806.
9. Bombard AT, Powers JF, Carter S, Schwartz A, Nitowsky HM. Procedure-related fetal losses in transplacental versus nontransplacental genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 868–872.
10. Marthin T, Liedgren S, Hammar M. Transplacental needle passage and other risk-factors associated with second trimester amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 728–732.

11. Seeds JW. Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 607–615.
12. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986; 1: 1287–1293.
13. Calda P, Brestak M. Amniocentesis vs standard syringe technique for amniocentesis: experience with 1219 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 593.
14. Nuss S, Brebaum D, Grond-Ginsbach C. Maternal cell contamination in amniotic fluid samples as a consequence of the sampling technique. *Hum Genet* 1994; 93: 121–124.
15. Hockstein S, Chen PX, Thangavelu M, Pergament E. Factors associated with maternal cell contamination in amniocentesis samples as evaluated by fluorescent in situ hybridization. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 551–556.
16. Welch RA, Salem-Elgharib S, Wiktor AE, Van Dyke DL, Blessed WB. Operator experience and sample quality in genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 189–191.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 1459–1467.
18. Johnson JM, Wilson RD, Winsor EJ, Singer J, Dansereau J, Kalousek DK. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis versus midtrimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11: 85–93.
19. Wilson RD, Johnson J, Windrim R, Dansereau J, Singer J, Winsor EJ, Kalousek D. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis and midtrimester amniocentesis. II. Evaluation of procedure details and neonatal congenital anomalies. *Fetal Diagn Ther* 1997; 12: 97–101.
20. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. *Lancet* 1998; 351: 242–247.
21. Farrell SA, Summers AM, Dallaire L, Singer J, Johnson JA, Wilson RD. Club foot, an adverse outcome of early amniocentesis: disruption or deformation? CEMAT. Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial. *J Med Genet* 1999; 36: 843–846.
22. Köhler C, Gembruch U, Heling KS, Henrich W, Schramm T; DEGUM. [DEGUM guidelines for amniocentesis and chorionic villus sampling]. *Ultraschall Med* 2013; 34: 435–440.
23. O'Donoghue K, Giorgi L, Pontello V, Pasquini L, Kumar S. Amniocentesis in the third trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2007; 27: 1000–1004.
24. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 16–26.
25. Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A; Danish Fetal Medicine Study Group. The risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first trimester risk screening for Down syndrome – a national cohort of 147 987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 38–44.
26. Philip J, Silver RK, Wilson RD, Thom EA, Zachary JM, Mohide P, Mahoney MJ, Simpson JL, Platt LD, Pergament E, Hershey D, Filkins K, Johnson A, Shulman LP, Bang J, MacGregor S, Smith JR, Shaw D, Wapner RJ, Jackson LG. Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial; NICHD EATA Trial Group. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1164–1173.
27. Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JF. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 937–939.
28. Cross HE, Maumenee AE. Ocular trauma during amniocentesis. *Arch Ophthalmol* 1973; 90: 303–304.
29. Epley SL, Hanson JW, Cruikshank DP. Fetal injury with midtrimester diagnostic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 77–80.
30. Cambiaghi S, Restano L, Cavalli R, Gelmetti C. Skin dimpling as a consequence of amniocentesis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 888–890.
31. Sepúlveda W, Quiroz V, Fernández R. [Trauma of the fetal vessels during amniocentesis]. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1984; 49: 99–103.
32. Eller KM, Kuller JA. Porencephaly secondary to fetal trauma during amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 865–867.
33. Squier M, Chamberlain P, Zaiwalla Z, Anslow P, Oxbury J, Gould S, McShane MA. Five cases of brain injury following amniocentesis in mid-term pregnancy. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 554–560.
34. Okyay RE, Gode F, Saatli B, Guclu S. Late-onset maternal mortality after amniocentesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158: 367–368.
35. Bodner K, Wierrani F, Bodner-Adler B. Maternal sepsis due to *Clostridium perfringens* after 2nd-trimester genetic amniocentesis. *J Obstet Gynaecol* 2011; 31: 339–340.
36. Pinette MG. Maternal death after second-trimester genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 409.
37. Elchalal U, Shachar IB, Peleg D, Schenker JG. Maternal mortality following diagnostic 2nd-trimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19: 195–198.
38. Plachouras N, Sotiriadis A, Dalkalitsis N, Kontostolis E, Xiroptamos N, Paraskevaidis E. Fulminant sepsis after invasive prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1244–1247.
39. Hess LW, Anderson RL, Golbus MS. Significance of opaque discolored amniotic fluid at second-trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 44–46.
40. Tabor A, Vestergaard CH, Lidgaard Ø. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 19–24.
41. Towner D, Currier RJ, Lorey FW, Cunningham GC, Greve LC. Miscarriage risk from amniocentesis performed for abnormal maternal serum screening. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 608.e1–5.
42. Harper LM, Cahill AG, Smith K, Macones GA, Odibo AO. Effect of maternal obesity on the risk of fetal loss after amniocentesis and chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 745–751.
43. Department of Obstetrics and Gynecology, Tietung Hospital, Anshan, China. Fetal sex prediction by sex

- chromatin of chorionic cells during early pregnancy. *Chin Med J (Engl)* 1975; 1: 117–126.
44. Niazi M, Coleman DV, Loeffler FE. Trophoblast sampling in early pregnancy. Culture of rapidly dividing cells from immature placental villi. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 1081–1085.
 45. Young C, von Dadelszen P, Alfirevic Z. Instruments for chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD000114.
 46. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, Mahoney MJ, Pergament E, Simpson JL, Black S, et al. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 594–598.
 47. Carlin AJ, Alfirevic Z. Techniques for chorionic villus sampling and amniocentesis: a survey of practice in specialist UK centres. *Prenat Diagn* 2008; 28: 914–919.
 48. Battagliarin G, Lanna M, Coviello D, Tassis B, Quarenghi A, Nicolini U. A randomized study to assess two different techniques of aspiration while performing transabdominal chorionic villus sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 169–172.
 49. von Dadelszen P, Sermer M, Hillier J, Allen LC, Fernandes BJ, Johnson JA, Shime J, Winsor EJ, Ryan G. A randomised controlled trial of biopsy forceps and cannula aspiration for transcervical chorionic villus sampling. *BJOG* 2005; 112: 559–566.
 50. Mastroiacovo P, Botto LD, Cavalcanti DP, Lalatta F, Selicorni A, Tozzi AE, Baronciani D, Cigolotti AC, Giordano S, Petroni F, et al. Limb anomalies following chorionic villus sampling: a registry based case-control study. *Am J Med Genet* 1992; 44: 856–864.
 51. Botto LD, Olney RS, Mastroiacovo P, Khoury MJ, Moore CA, Alo CJ, Costa P, Edmonds LD, Flood TJ, Harris JA, Howe HL, Olsen CL, Panny SR, Shaw GM. Chorionic villus sampling and transverse digital deficiencies: evidence for anatomic and gestational-age specificity of the digital deficiencies in two studies. *Am J Med Genet* 1996; 62: 173–178.
 52. Brambati B, Lanzani A, Tului L. Transabdominal and transcervical chorionic villus sampling: efficiency and risk evaluation of 2,411 cases. *Am J Med Genet* 1990; 35: 160–164.
 53. Papp C, Beke A, Mezei G, Tóth-Pál E, Papp Z. Chorionic villus sampling: a 15-year experience. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17: 218–227.
 54. Odibo AO, Dicke JM, Gray DL, Oberle B, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Evaluating the rate and risk factors for fetal loss after chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 813–819.
 55. Donner C, Simon P, Karioun A, Delneste D, Abramowicz M, Cochaux P, Rodesch F. Experience with 1251 transcervical chorionic villus samplings performed in the first trimester by a single team of operators. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 60: 45–51.
 56. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Zachary J, Fowler S, Gruning K. Randomized comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992; 340: 1237–1244.
 57. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD003252.
 58. Basaran A, Basaran M, Topatan B. Chorionic villus sampling and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 1175–1181.
 59. Sotiriadis A, Eleftheriades M, Chatzinikolaou F, Chatzistamatiou K, Assimakopoulou E, Chasiakos D. Fetal growth impairment after first-trimester chorionic villus sampling: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015 29: 1–5.
 60. Akolekar R1, Bower S, Flack N, Bilardo CM, Nicolaides KH. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11–13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 2011; 31: 38–45.
 61. Orlandi F, Damiani G, Jakil C, Rossi C, Maggio A, Scola B, Cittadini E, Quarataro P. Clinical results and fetal biochemical data in 140 early second trimester diagnostic cordocenteses. *Acta Eur Fertil* 1987; 18: 329–333.
 62. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berghella V. Fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 2013 Sep; 209: 170–180.
 63. Nicolaidis P, Nicolini U, Fisk NM, Tannirandom Y, Nasrat H, Rodeck CH. Fetal blood sampling from the intrahepatic vein for rapid karyotyping in the second and third trimesters. *Br J Radiol* 1991; 64: 505–509.
 64. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikaturkul C, Sirirhotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 719–723.
 65. Maxwell DJ, Johnson P, Hurley P, Neales K, Allan L, Knott P. Fetal blood sampling and pregnancy loss in relation to indication. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 892–897.
 66. Antsaklis A, Daskalakis G, Papantoniou N, Michalakis S. Fetal blood sampling--indication-related losses. *Prenat Diagn* 1998; 18: 934–940.
 67. Liao C, Wei J, Li Q, Li L, Li J, Li D. Efficacy and safety of cordocentesis for prenatal diagnosis. *Int Gynecol Obstet* 2006; 93: 13–17.
 68. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The use of Anti-D Immunoglobulin for Rhesus D Prophylaxis. Green-top Guideline No. 22. London: RCOG Press, March 2011. <http://obgyn2015.org/wp-content/uploads/2015/11/Rh-negative-and-AntiD.pdf>.
 69. Tabor A, Jerne D, Bock JE. Incidence of rhesus immunisation after genetic amniocentesis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293: 533–536.
 70. Murray JC, Karp LE, Williamson RA, Cheng EY, Luthy DA. Rh isoimmunization related to amniocentesis. *Am J Med Genet* 1983; 16: 527–534.
 71. Henrion R, Papa F, Rouvillois JL, Henrion-Géant E. [Early amniocentesis, 1061 punctures and 1000 pregnancies]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1979; 8: 603–611.
 72. Brandenburg H, Jahoda MG, Pijpers L, Wladimiroff JW. Rhesus sensitization after midtrimester genetic amniocentesis. *Am J Med Genet* 1989; 32: 225–226.

73. Gagnon A, Davies G, Wilson RD; Genetics Committee, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Campagnolo C, Carroll J, Chitaya DT, Gagnon A, Johnson JA, MacDon-ald W, Murphy-Kaulbeck L, Okun N, Pastuck M; Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Prenatal invasive procedures in women with hepatitis B, hepatitis C, and/or human immunodeficiency virus infections. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36: 648–655.
74. Giorlandino C, Cignini P, Cini M, Brizzi C, Carcioppolo O, Milite V, Coco C, Gentili P, Mangiafico L, Mesoraca A, Bizzoco D, Gabrielli I, Mobili L. Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis (APGA): a single-centre open randomised controlled trial. *Prenat Diagn* 2009; 29: 606–612.
75. Alfirevic Z, Pilu G. Antibiotic prophylaxis for amniocentesis. *Prenat Diagn* 2009; 29: 1094.
76. Ferrazzi E. Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis. *Prenat Diagn* 2010; 30: 188.
77. Hobbins JC, Pilu G, Abuhumad A, Alfirevic Z, Bahado-Singh RO, Benacerraf BR, Berkowitz RL, Cetin I, Copel JA, Eik-Nes S, Frusca T, Galan HL, Guaschino S, Mahoney MJ, Marsal K, Malinger G, Marconi AM, Martinelli P, Moore TR, Papageorghiou AT, Platt LD, Rizzo N, Tabor A, Thilaganathan B, Timor-Tritsch IE, Todros T, Yagel S. Antibiotic prophylaxis before amniocentesis. *Prenat Diagn* 2011; 31: 1213–1214.
78. Gramellini D, Fieni S, Casilla G, Raboni S, Nardelli GB. Mid-trimester amniocentesis and antibiotic prophylaxis. *Prenat Diagn* 2007; 27: 956–959.
79. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Technique modifications for reducing the risks from amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD008678.
80. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Analgesia for amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD008580.
81. Technical and clinical assessment of fluorescence in situ hybridization: an ACMG/ASHG position statement. Technical considerations. American College of Medical Genetics. *Genet Med* 2000; 2: 356–361.
82. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, Savage M, Platt LD, Saltzman D, Grobman WA, Klugman S, Scholl T, Simpson JL, McCall K, Aggarwal VS, Bunke B, Nahum O, Patel A, Lamb AN, Thom EA, Beaudet al, Ledbetter DH, Shaffer LG, Jackson L. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2175–2184.
83. Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Cobben JM, Odibo AO, Borrell A, Haak MC. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 27–35.
84. Grande M, Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Odibo AO, Haak MC, Borrell A. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 650–658.
85. Yi W, Pan CQ, Hao J, Hu Y, Liu M, Li L, Liang D. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol* 2014; 60: 523–529.
86. Towers CV, Asra T, Rumney P. The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 184: 1514–1518.
87. Grosheide PM, Quartero HW, Schalm SW, Heijtkink RA, Christiaens GC. Early invasive prenatal diagnosis in HBsAg-positive women. *Prenat Diagn* 1994; 14: 553–558.
88. Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago TD. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. *AIDS* 1998; 12: 513–520.
89. Maiques V, Garcia-Tejedor A, Perales A, C´ordoba J, Esteban RJ. HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108: 137–141.
90. Somigliana E, Bucci AM, Tibaldi C, Alberico S, Ravizza M, Savasi V, Marini S, Matrone R, Pardi G; Italian Collaborative Study on HIV Infection in Pregnancy. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: a multicenter case series. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 437–442.
91. Ekoukou D, Khuong-Josses MA, Ghibaudo N, Mechali D, Rotten D. Amniocentesis in pregnant HIV-infected patients. Absence of mother-to-child viral transmission in a series of selected patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140: 212–217.
92. Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, Batallan A, Bongain A, Pannier E, Blanche S, Tubiana R, Rouzioux C, Warszawski J; ANRS French Perinatal Cohort (EPF). Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les H´epatitis Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 160.e1–9.
93. Shapiro DE, Sperling RS, Mandelbrot L, Britto P, Cunningham BE. Risk factors for perinatal human immunodeficiency virus transmission in patients receiving zidovudine prophylaxis. Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 076 Study Group. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 897–908.
94. Millaire M, Bujold E, Morency AM, Gauthier RJ. Mid-trimester genetic amniocentesis in twin pregnancy and the risk of fetal loss. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28: 512–518.
95. Lenis-Cordoba N, S´anchez M´A, Bello-Mu˜noz JC, Sagal´a-Martinez J, Campos N, Carreras-Moratonas E, Cabero-Roura L. Amniocentesis and the risk of second trimester fetal loss in twin pregnancies: results from a prospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 1537–1541.
96. Cahill AG, Macones GA, Stamilio DM, Dicke JM, Crane JP, Odibo AO. Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 257.e1–6.
97. Agarwal K, Alfirevic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 128–134.

98. Wapner RJ, Johnson A, Davis G, Urban A, Morgan P, Jackson L. Prenatal diagnosis in twin gestations: a comparison between second-trimester amniocentesis and first-trimester chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 49–56.
99. Simonazzi G, Curti A, Farina A, Pilu G, Bovicelli L, Rizzo N. Amniocentesis and chorionic villus sampling in twin gestations: which is the best sampling technique? *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 365.e1–5.
100. Pergament E, Schulman JD, Copeland K, Fine B, Black SH, Ginsberg NA, Frederiksen MC, Carpenter RJ. The risk and efficacy of chorionic villus sampling in multiple gestations. *Prenat Diagn* 1992; 12: 377–384.
101. Audibert F, Gagnon A; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists. Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33: 754–767.
102. Kidd SA, Lancaster PA, Anderson JC, Boogert A, Fisher CC, Robertson R, Wass DM. A cohort study of pregnancy outcome after amniocentesis in twin pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997; 11: 200–213.
103. McFadyen I. The dangers of intra-amniotic methylene blue. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 89–90.
104. Weisz B, Rodeck C. Invasive diagnostic procedures in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2005; 25: 751–758.
105. Butwick AJ, Carvalho B. Anticoagulant and antithrombotic drugs in pregnancy: what are the anesthetic implications for labor and cesarean delivery? *J Perinatol* 2011; 31: 73–84.
106. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG, Saad WA; Standards of Practice Committee, with Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) Endorsement. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23: 727–736.

ANEXA 1 Gradele de recomandare și nivele de evidență folosite în ghidul prezent

Clasificarea nivelelor de evidență

- 1++** Meta-analize de înaltă calitate, review-uri sistematice asupra unor studii randomizate controlate sau studii randomizate controlate cu risc foarte mic de interferență asupra datelor
- 1+** Meta-analize bine conduse, review-uri sistematice asupra unor studii randomizate controlate sau studii randomizate controlate, cu risc mic de interferență asupra datelor
- 1–** Meta-analize, review-uri sistematice asupra unor studii randomizate controlate sau studii randomizate controlate, cu risc mare de interferență asupra datelor
- 2++** Review-uri sistematice de bună calitate, asupra unor studii case–control sau studii de cohortă sau studii case–control de înaltă calitate sau studii de cohortă, cu risc foarte mic de intricare, interferență sau alterare prin hazard a datelor și cu o probabilitate mare să existe relația de cauzalitate
- 2+** Studii case–control bine conduse sau studii de cohortă cu risc mic de intricare, interferență sau alterare prin hazard a datelor și cu o probabilitate moderată să existe relația de cauzalitate
- 2–** Studii case–control sau studii de cohortă cu risc mare de intricare, interferență sau alterare prin hazard a datelor și cu un risc semnificativ să nu existe relația de cauzalitate
- 3** Studii non-analitice, de ex. raportări de caz, serii de cazuri
- 4** Opinia unui expert

Grade de recomandare

- A** Cel puțin o meta-analiză, un review sistematic sau un studiu controlat randomizat, clasificate în grupa 1++ și ale căror concluzii pot fi aplicate direct asupra populației țintă; sau review sistematic asupra unor studii controlate randomizate sau asupra unor demonstrații științifice care pot fi încadrate ca studii din grupa 1+, ale căror concluzii pot fi aplicate direct asupra populației țintă și ale căror rezultate sunt similare pe ansamblu
- B** Demonstrații științifice care includ studii clasificate în grupa 2++, ale căror concluzii pot fi aplicate direct asupra populației țintă și ale căror rezultate sunt similare pe ansamblu; sau extrapolarea demonstrațiilor raportate de studii clasificate ca 1++ sau 1+
- C** Demonstrații științifice care includ studii clasificate în grupa 2+, ale căror concluzii pot fi aplicate direct asupra populației țintă și ale căror rezultate sunt similare pe ansamblu; sau extrapolarea demonstrațiilor raportate de studii clasificate ca 2++
- D** Nivel de evidență 3 sau 4; sau extrapolarea demonstrațiilor raportate de studii clasificate ca 2++

Punct de bună practică medicală Recomandarea celei mai bune practici medicale, pe baza experienței clinice a grupului de experți care au elaborat ghidul