

Ultrazvučni pregled između 11–13⁺⁶ nedelja

Kypros H. Nicolaides

**Prevod: Nataša Duraković i
Aleksandra Novakov**

Ultrazvučni pregled izmedju 11–13⁺⁶ nedelja

Fetal Medicine Foundation, London, 2004

*Posvećeno
Herodotusu i Despini*

Sadržaj

Uvod

1. Dijagnoza hromozomopatija u prvom trimestru	
Rosalinde Snijders, Kypros Nicolaides	7
Dijagnoza hromozomopatija	7
Skrining hromozomopatija	11
Individualni rizik hromozomopatija	13
Debljina nuhalne translucence	22
Odnos žena prema skriningu u prvom i drugom trimestru	42
2. Ultrazvučne karakteristike hromozomopatija	
Victoria Heath, Kypros Nicolaides	45
Ultrazvučni pregled u prvom trimestru	45
Ultrazvučni pregled u drugom trimestru	58
3. Povećana nuhalna translucenca i normalan kariotip	
Athena Souka, Constantin von Kaisenberg, Kypros Nicolaides	71
Ishod trudnoća sa fetusima sa povećanom nuhalnom translucencom	72
Anomalije povezane sa povećanom nuhalnom translucencom	74
Patofiziologija povećane nuhalne translucence	85
Postupak u trudnoćama sa povećanom nuhalnom translucencom	88
4. Višeploidne trudnoće	
Neil Sebire, Kypros Nicolaides	95
Prevalenca i epidemiologija	95
Određivanje zigociteta i horioniciteta	97
Horionicitet i komplikacije trudnoće	98
Hromozomopatije u višeploidnim trudnoćama	105

UVOD

Langdon Daun je 1866. godine primetio zajedničke karakteristike pacijenata sa trizomijom 21: nedostatak elasticiteta kože koji daje utisak viška kože na telu i pljosnato lice sa malim nosom. Devedesetih godina dvadesetog veka je višak kože kod osoba sa trizomijom 21 vizueliziran pomoću ultrazvuka, i to kao povećana nihalna translucenca (NT) u prva tri meseca intrauterinog života. Nihalna translucenca fetusa u periodu između 11–13⁺⁶ nedelja trudnoće kombinovana je sa starošću majke u cilju stvaranja efikasne metode za skrining trizomije 21. Uz stopu invazivnih intervencija od 5%, identifikuje se 75% trudnoća sa trizomijama. Kada se uzmu u obzir i slobodni β -humani horionski gonadotropin i i PAPP-A (*pregnancy associated plasma protein A*) u majčinoj krvi u periodu između 11 i 11–13⁺⁶ nedelja gestacije, stopa detekcije hromozomopatija raste na 85–90%. Godine 2001. primećeno je da na ultrazvučnom pregledu u periodu između 11 i 11–13⁺⁶ nedelja gestacije nosna kost nije vidljiva u 60–70% fetusa sa trizomijom 21 i da pregled fetalne nosne kosti, zajedno sa biohemijskim skriningom seruma majke i ultrazvučnim pregledom u prvom trimestru može povećati stopu detekcije na više od 95%.

Sem u skriningu Daunovog sindroma, povećana nihalna translucenca može identifikovati veliki broj drugih hromozomopatija, povezana je sa teškim anomalijama srca i velikih krvnih sudova te širokim spektrom genetskih sindroma.

Dodatne prednosti ultrazvučnog pregleda u periodu između 11 i 13⁺⁶ nedelja su potvrda vitalnosti fetusa, precizno datiranje trudnoće, rana dijagnostika teških anomalija fetusa i dijagnoza višeplođinih trudnoća. Rani ultrazvučni pregled omogućava i precizno određivanje horioniciteta, što je osnovni faktor za predviđanje toka i ishoda višeplođnih trudnoća.

Kao i pri uvođenju svake nove tehnologije u rutinsku kliničku praksu, neophodni su adekvatno obučeni operatori, čiji će, rezultati biti strogo kontrolisani. Fondacija za Fetalnu Medicinu (FMF) uvela je proces obuke i sertifikacije u cilju uvođenja visokih standarda ultrazvučnog ehografskog pregleda na međunarodnom nivou. Sertifikat stručnosti za ultrazvučni pregled u periodu između 11–13⁺⁶ nedelja dodeljuje se onim operaterima koji urade pregled u skladu sa standardima i pokažu poznavanje dijagnostike i rešavanja stanja identifikovanih tokom ovog pregleda.

1

DIJAGNOZA HROMOZOMOPATIJA U PRVOM TRIMESTRU

Langdon Daun je 1866. godine opisao kod osoba sa trizomijom 21, “kožu preveliku za telo, mali nos i “pljosnato” lice. U prošloj deceniji ultrazvučni pregled je omogućio vizualizaciju ovih karakteristika u trećem mesecu intrauterinog života.

Oko 75% fetusa sa trizomijom 21 ima povećanu nuhalnu translucenciju (NT) a između 60 i 70% nema nosnu kost (slike 1 i 2).

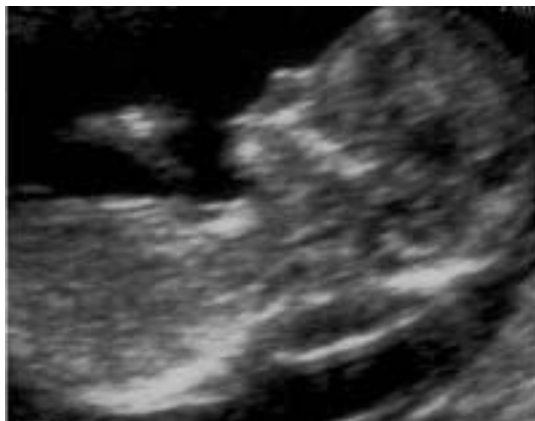
DIJAGNOZA HROMOZOMOPATIJA

Neinvazivna dijagnostika

Tokom proteklih trideset godina, mnogobrojna istraživanja imala su za cilj razvijanje neinvazivnog metoda prenatalne dijagnostike koji se zasniva na izolaciji i pregledu fetalnih ćelija u cirkulaciji majke. U cirkulaciji majke oko 1 u 103–107 ćelija sa jedrom su fetalne. Broj fetalnih ćelija može se popeti na oko 1 u 10–100 upotrebom različitih tehnika kao što su magnetsko ćelijsko razvrstavanje (magnetic cell sorting – MACS) ili fluorescentno aktivirajuće ćelijsko razvrstavanje (fluorescence activated cell sorting – FACS) nakon spajanja magnetnim putem obeleženih ili fluorescentnih antitela sa specifičnim markerima površine fetalnih ćelija.



Slika 1. Fetus sa supkutanom nakupinom tečnosti na zadnjem delu vrata (ljubaznošću Dr Eve Pajkrt, Univerzitet u Amsterdamu).



Slika 2. Ultrazvučna slika fetusa sa trizomijom 21 sa povećanom nuchalnom translucencom i odsutnim nosnim kostima.

Uzrorak koji se dobije nije pogodan za tradicionalnu citogenetsku analizu jer je i dalje veoma kontaminiran ćelijama majke. Upotrebom hromozom specifičnih DNK sonda, međutim, kao i fluorescentnom in situ hibridizacijom (FISH), moguće je posumnjati na fetalnu trizomiju prisustvom jedara

sa tri signala u nekim od ćelija majčine krvi obogaćenim fetalnim ćelijama.

Na ovom stepenu razvoja tehnologije, ispitivanje fetalnih ćelija u majčinoj perifernoj cirkulaciji ima više šansi da nadje primenu kao metod za procenu rizika nego kao neinvazivna dijagnostika hromozomopatija. Senzitivnost ovog metoda komparabilna je sa senzitivnošću serumskog skrininga. Za razliku od serumskog skrininga, međutim, koji se relativno jednostavno primenjuje za masovni skrining hromozomopatija, analiza fetalnih ćelija iz majčine krvi je veoma komplikovana i zahteva visoko edukovane stručnjake. Potrebna su dalja ispitivanja u cilju dobijanja uvida u to koje tehnike obogaćivanja fetalnih ćelija mogu da se poboljšaju da bi se dobila veća količina neophodnih ćelija, kao i kako automatizovati proces da bi se omogućila istovremena analiza velikog broja uzoraka.

Najnovija ispitivanja fokusirala su se na prisustvo slobodne (vanćelijske) fetalne DNK u majčinoj plazmi i kvantificiranje koncentracije muške fetalne DNK u trudnoćama sa muškim fetusima koristeći “real-time” kvantitativni PCR. Postoje kontradiktorni dokazi o prisustvu vanćelijske fetalne DNK u trudnoćama sa trizomijom 21 – u nekim ispitivanjima nivoi su bili povećani, a u nekim nije bilo značajnije razlike između normalnih trudnoća i onih sa hromozomopatijama. Vreme će pokazati da li će vanćelijska fetalna DNK postati još jedan marker u skriningu trizomije 21 iz majčine krvi.

Neinvazivna dijagnostika

- Verovatnije je da ispitivanje fetalnih ćelija iz majčine periferne krvi postane metod za procenu rizika nego metod za neinvazivnu prenatalnu dijagnozu hromozomopatija.
- Postoje kontradiktorni podaci o koncentraciji vanćelijske DNK u trudnoćama sa trizomijom 21.

Invazivna dijagnostika

Amniocenteza

Postoji samo jedna randomizirana studija koja je poredila rizike od amniocenteze sa kontrolnom grupom. U tom ispitivanju, 4606 zdravih trudnica niskog rizika, starosne dobi između 25 i 34 godine, između 14 i 20 nedelja trudnoće, bile su randomizirane u grupu u kojoj će se uraditi amniocenteza, ili u grupu u kojoj će biti samo ultrazvučno pregledane (Tabor et al 1986). Broj pobačaja u grupi pacijenata kod kojih je uradjena amniocenteza bio je za 1% veći nego u kontrolnoj grupi. Rezultati te studije su pokazali vezu sa povećanim rizikom respiratornog distres sindroma i pneumonije.

Amniocentezu je moguće uraditi u periodu između 10–14 nedelja trudnoće, ali su randomizovane studije pokazale da je posle rane amniocenteze broj spontanih pobačaja viši za 2% i da je incidenca talipes ekvinovarusa oko 1,6% veća nego posle biopsije horiona ili amniocenteze u drugom trimestru.

Biopsija horionskih čupica

Radomizirane studije su pokazale da je incidenca pobačaja nakon transabdominalne biopsije horionskih čupica u prvom trimestru ista kao i nakon amniocenteze u drugom trimestru. Postoji kontroverza oko toga da li je rizik od pobačaja veći nakon transcervikalne biopsije horiona.

Verovatno je da je u centrima u kojima rade operateri sa iskustvom u izvodjenju invazivnih intervencija pod kontrolom ultrazvuka, rizik od pobačaja nakon amniocenteze

i biopsije horionskih čupica, bez obzira na put izvodjenja, najverovatnije podjednak.

Postoji veza između poprečnih anomalija ekstremiteta, mikrognatije i mikroglosije i biopsije horionskih čupica pre deset nedelja trudnoća. Preporuka je da ovu intervenciju nikada ne treba raditi pre jedanaest nedelja trudnoće i da uvek treba da je rade samo adekvatno obučeni lekari.

Invazivni testovi

- Za dijagnozu fetalnih hromozomopatija neophodne su invazivne intervencije.
- Rizik od pobačaja nakon biopsije horionskih čupica u prvom trimestru isti je kao nakon amniocenteze u drugom trimestru.
- Amniocentezu ne treba raditi pre petnaeste nedelje trudnoće.
- Biopsiju horionskih čupica ne treba raditi pre jedanaest nedelja trudnoće.
- Invazivne intervencije treba da rade samo adekvatno obučeni i iskusni lekari.

SKRINING HROMOZOMPATIJA

U prenatalnom skriningu trizomije 21 termin “*stopa skrining pozitivnih*” se koristi uz termine “*stopa invazivnih intervencija*” i “*stopa lažno pozitivnih nalaza*” zato što većina pacijenata sa pozitivnim rezultatom skrininga prolazi kroz invazivno testiranje, a većina fetusa u ovoj grupi je normalno.

Prvi metod skrininga trizomije 21, uveden sedamdesetih godina dvadesetog veka, zasnivao se na povezanosti ovog poremećaja sa starošću majke. Bilo je jasno da amniocenteza nosi rizik od pobačaja a to je, zajedno sa materijalnim

troškovima intervencije značilo da prenatalna dijagnostika ne može biti ponudjena svim trudnicama. Kao rezultat toga, amniocenteza je inicijalno bila nudjena samo ženama starim četrdeset i više godina. Postepeno, kako se amniocenteza se sve više koristila i delovala relativno “sigurno”, definicija “visoko rizične grupe” je izmenjena da bi se odnosila na trudnice sa 35 i više godina. U tako redefinisano visoko rizičnu grupu spadalo je oko 5% svih trudnica.

Tokom poslednjih trideset godina, došlo je do razvijanja dve politike prenatalnog skrininga. Prva se uglavnom sreće u zemljama sa privatnim sistemom zdravstvene zaštite, i prema tom stanovištu, zadržana je dogma granice od 35 godina i više, čime u “skrining pozitivnu” grupu sada spada oko 15% svih trudnoća jer se starosna dob trudnica u većini razvijenih zemalja povećala. Drugi vid politike zastupljen je u zemljama sa državnim sistemom zdravstvene zaštite, i u njemu se drži do dogme da je invazivnu dijagnostiku potrebno ponuditi 5% žena sa najvišim rizikom – tokom poslednjih dvadeset godina se granična starost trudnica koje se nalaze u toj grupi pomerila sa 35 na 38 godina. Na taj način, ukoliko se kao granična starost uzme 38 godina, 5% populacije se klasifikuje kao visoko rizična i u toj grupi naći će se oko 30% dece sa trizomijom 21.

Kasnih osamdesetih godina dvadesetog veka, razvio se novi metod skrininga koji sem godina majke u obzir uzima i koncentracije različitih fetoplacentarnih produkata u cirkulaciji majke. Sa 16 nedelja gestacije, medijane serumskih koncentracija α -feto proteina (AFP), nekonjugovanog estriola (uE_3), humanog horionog gonadotropina (hCG) (ukupnog i slobodnog β) i inhibina-A u trudnoćama sa trizomijom 21 značajno se razlikuju od onih u trudnoćama sa hromozomski normalnim fetusima i na taj način se kombinacija nekih od ovih supstanci ili svih njih može koristiti u definisanju

“visoko rizične grupe”. Ovaj metod je efikasniji od skrininga upotrebom samo starosti majke i, za istu stopu invazivnih intervencija od oko 5%), može identifikovati između 50 i 70% fetusa sa trizomijom 21.

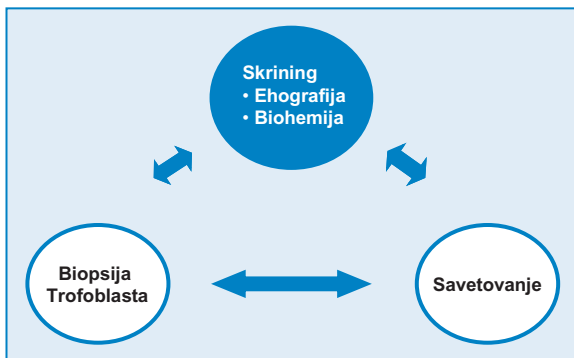
Tokom devedesetih godina dvadesetog veka, uveden je skrining trizomije 21 kombinacijom starosti majke i debljine nuhalne translucencije fetusa (NT) u periodu između 10–13⁺⁶ gestacijskih nedelja. Ovaj metod identifikuje oko 75% fetusa sa trizomijom 21, uz skrining pozitivnu stopu od oko 5%.

Ukoliko se u prvom trimestru u skriningu trizomije 21 starost majke kombinuje sa fetalnom NT i biohemijskim skriningom (slobodni β -hCG I PAPP-A (plazmatski protein A povezan sa trudnoćom – pregnancy associated plasma protein), može se identifikovati između 85–90% fetusa sa trizomijom 21. Sem toga, razvitak novih metoda biohemijskog testiranja omogućio je da se u roku od 30 minuta nakon uzimanja uzorka krvi može dati procena rizika. Na taj način, moguće je organizovati izdavanje rizika nakon samo jednog dolaska (One-Stop Clinics for Assessment of Risk – OSCAR) (slika 3).

Godine 2001, ustanovljeno je da kod oko 60–70% fetusa sa trizomijom 21 nije moguće videti nosnu kost na ultrazvučnom pregledu između 11 i 13⁺⁶ gestacijskih nedelja. Preliminarni rezultati ukazuju na to da ovo otkriće može povećati stopu detekcije trizomije 21 na više od 95% (tabela 1).

INDIVIDUALNI RIZIK HROMOZOMOPATIJE

Svaka žena ima rizik da njen fetus/dete ima hromozomopatiju. Da bi se izračunao individualni rizik, potrebno je uzeti u



Slika 3. Određivanje rizika od hromozopatija može biti uradjeno kombinacijom starosti majke, ultrazvučnog pregleda tokom koga se meri nuhalna translucencija i određuje postojanje ili odsustvo nosne kosti i određivanjem koncentracije slobodnog β -hCG i PAPP-A u serumu majke samo jednim dolaskom u za to specijalizovanu ustanovu (One Stop Clinic for Assessment of Rizik OSCAR) u periodu između 11 i 13 nedelja gestacije. Nakon što čuje rizike, pacijentkinja može odlučiti da li želi kariotipizaciju, koja može da se uradi biopsijom horionskih ćupica, tokom iste posete.

Tabela 1. Poređenje stope detekcije (stapa detekcije – DR) uz stopu lažno pozitivnih od 5%, različitih metoda skringinga trizomije 21. U prenatalnom skringingu, termin “skringing pozitivan” koristi se uz termin “stapa invazivnih intervencija” jer većina žena koje imaju skringing pozitivan rezultat idu i na dijagnostiku, kao i termin “stapa lažno pozitivnih nalaza (stapa lažno pozitivnih nalaza – FPR) jer je velika većina fetusa u ovoj grupi normalna.

Metod skringinga	DN (%)
Starost majke (SM)	30
SM i serumski biohemijski markeri u 15–18 nedelja gestacije	50–70
SM i NT u 11–13 ⁺⁶ nedelja gestacije	70–80
SM, NT, slobodni serumski β -hCG i PAPP-A u 11–13 ⁺⁶ nedelja gestacije	85–90
SM, NT i nosna kost (NK) u 11–13 ⁺⁶ nedelja gestacije	90
SM, NT, nosna kost i slobodni serumski β -hCG i PAPP-A u 11–13 ⁺⁶ nedelja gestacije	95

hCG humani horionski gonadotropin, PAPP-A: pregnancy-associated plasma protein A

obzir *inicijalni* ili “*a priori*” rizik, koji zavisi od starosti majke i gestacijske starosti i pomnožiti ga sa nekoliko faktora ili «*faktora verovatnoće ili rizika*», koji zavise od rezultata čitavog niza skrining testova koji se rade tokom trudnoće u cilju određivanja individualnog rizika.

Faktor verovatnoće ili rizika (likelihood ratio (LR) za određeni ultrazvučni nalaz ili biohemijski rezultat izračunava se deljenjem procenta fetusa sa hromozomopatijom sa procentom normalnih fetusa sa istim rezultatom.

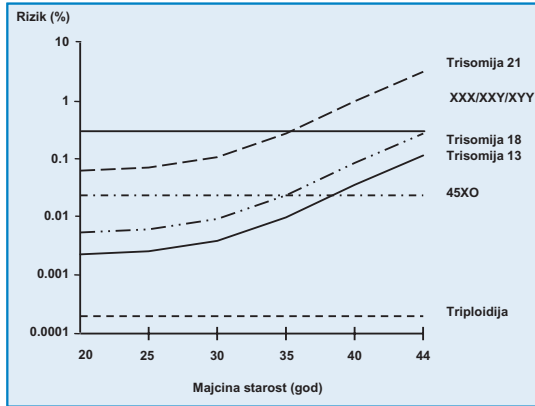
Svaki put kada se uradi neki test, početni rizik se pomnoži *faktorom verovatnoće* tog testa da bi se izračunao novi rizik, koji onda postaje *početni rizik* za sledeći test (Snijders i Nicolaides 1996). Ovaj proces sekvencijalnog skrininga ima za uslov da su svi testovi nezavisni jedan od drugog. Ukoliko nisu nezavisni, mogu se upotrebiti komplikovanije metode (multivarijantna statistika) u cilju izračunavanja kombinovanog faktora verovatnoće. Uvodjenjem specijalizovane ustanove (OSCAR) proces sekvencijalnog skrininga može se uraditi tokom samo jednog dolaska u periodu oko 12 nedelja gestacije (slika 3).

Sekvencijalni skrining

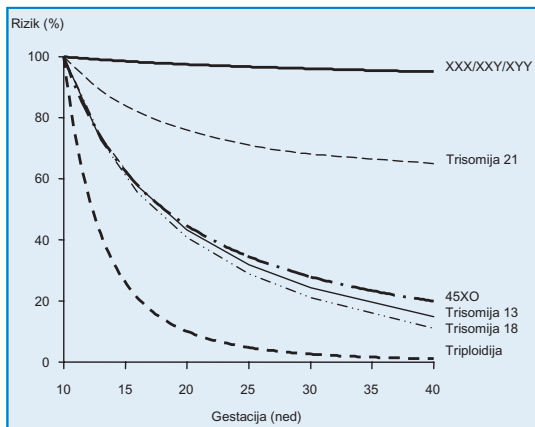
- Svaka žena ima rizik da ima fetus sa hromozomopatijom.
- Početni ili “*a priori*” rizik zavisi od starosti majke i gestacije.
- Individualni rizik trudnice izračunava se množenjem početnog rizika sa serijom faktora verovatnoće koji zavise od rezultata serije skrining testova koji se rade tokom trudnoće.
- Svaki put kada se neki test uradi, početni rizik se množi sa faktorom verovatnoće tog testa da bi se izračunao novi rizik koji onda postaje početni rizik za sledeći test.

Starost majke i gestacija

Rizik za mnoge hromozomopatije povećava se sa starošću majke (slika 4). Sem toga, pošto fetusi sa hromozomopatijama imaju veći intrauterini letalitet nego normalni fetusi, rizik se smanjuje sa gestacijskom starošću (Slika 5).



Slika 4. Rizik od hromozomopatija prema starosti majke.



Slika 5. Rizik od hromozomopatija prema gestacijskoj starosti. Linije predstavljaju relativni rizik prema riziku sa 10 nedelja gestacije.

Procena rizika za trizomiju 21 na rođenju na osnovu starosti majke bazira se na istraživanjima izvedenim pre uvođenja prenatalne dijagnoze (Hecht and Hook 1994). Tokom poslednjih 15 godina, uvođenje biohemijskog skrininga iz krvi majke i ultrazvučnog skrininga hromozomopatija na različitim stadijumima trudnoće, zahtevalo je tačno utvrđivanje veze između rizika od hromozomopatija u određenoj gestaciji i starosti majke (Snijders et al 1995, 1999). Te procene napravljene su na osnovu poredjenja prevalencije trizomije 21 na rođenju sa prevalencijom poremećaja kod žena iste starosti kod kojih je radjena amniocenteza u drugom trimestru ili biopsija horionskih ćupica u prvom trimestru.

Stopa spontane intrauterine smrti trizomije 21 između 12. nedelje (u periodu skrininga pomoću NT) i 40. nedelje trudnoće je oko 30%, a između 16. nedelje (u periodu biohemijskog skrininga u drugom trimestru) i 40. nedelje je oko 20%.

Slični metodi su korišteni za izracunavanje rizika za druge hromozomske defekte. Rizik za trizomiju 18 i 13 raste sa majčinom starošću i smanjuje se odmicanjem gestacije a stopa pobačaka inli intrauterine smrti između 12. i 40. nedelje su oko 80% (Tabela 2). Turnerov sindrom je obično posledica gubljenja očevog hromozoma X te, za razliku od trizomija, učestalost pojave embriona sa kariotipom 45,X nije vezana za majčinu starost. Incidenca je oko 1 u 1500 sa 12. nedelje starosti, 1 u 3000 sa 20. nedelje, 1 u 4000 sa 40. nedelje. Kod drugih anomalija polnih hromozoma (47,XXX, 47,XXY i 47,XYY) ne postoji bitna varijacija u odnosu na majčinu starost i pošto stopa fetalne smrtnosti nije veća nego kod hromozomski normalnih fetusa, opšta prevalenca se ne smanjuje sa odmicanjem gestacije (oko 1 u 500). Poliploidija se sreće u približno 2% dijagnostikovanih trudnoća, ali ima veoma visok letalitet i zbog toga se vrlo

Tabela 2. Procenjeni rizik za trizomije 21, 18 i 13 (1/broj dat u tabeli) u odnosu na starost majke i gestaciju.

Majčina starost (god)	Trizomija 21 Gestacija (ned)				Trizomija 18 Gestacija (ned)				Trizomija 13 Gestacija (ned)			
	12	16	20	40	12	16	20	40	12	16	20	40
20	1068	1200	1295	1527	2484	3590	4897	18013	7826	11042	14656	42423
25	946	1062	1147	1352	2200	3179	4336	15951	6930	9778	12978	37567
30	626	703	759	895	1456	2103	2869	10554	4585	6470	8587	24856
31	543	610	658	776	1263	1825	2490	9160	3980	5615	7453	21573
32	461	518	559	659	1072	1549	2114	7775	3378	4766	6326	18311
33	383	430	464	547	891	1287	1755	6458	2806	3959	5254	15209
34	312	350	378	446	725	1047	1429	5256	2284	3222	4277	12380
35	249	280	302	356	580	837	1142	4202	1826	2576	3419	9876
36	196	220	238	280	456	659	899	3307	1437	2027	2691	7788
37	152	171	185	218	354	512	698	2569	1116	1575	2090	6050
38	117	131	142	167	272	393	537	1974	858	1210	1606	4650
39	89	100	108	128	208	300	409	1505	654	922	1224	3544
40	68	76	82	97	157	227	310	1139	495	698	927	2683
41	51	57	62	73	118	171	233	858	373	526	698	2020
42	38	43	46	55	89	128	175	644	280	395	524	1516

retko sreće kod živorodjenih; incidenca je sa 12 nedelja oko 1 u 2000, a u 20. nedelji 1 u 250 000.

Uticao starosti majke i gestacije na rizik

- Rizik za trizomije povećava se sa starošću majke.
- Rizik za Turnerov sindrom i triploidiju ne menja se sa starošću majke.
- Što je manja gestacija, veći je rizik za hromozomopatije.
- Učestalost fetalne smrti kod trizomije 21 između 12 nedelja (kada se uradi NT skrining) i 40 nedelja je oko 30% a između 16 nedelja (kada se uradi biohemijski skrining) i 40 nedelja je oko 20%.
- Kod trizomije 18 i 13 i Turnerovog sindroma, stopa fetalne smrti između 12 i 40 nedelja je oko 80%.

Prethodna trudnoća sa hromozomopatijom

Rizik za trizomije kod žena koje su imale prethodni fetus ili dete sa trizomijom je veći nego što bi se posumnjalo samo na osnovu starosti majke. Kod žena koje su imale prethodnu trudnoću sa trizomijom 21, rizik od ponovnog javljanja istog problema u sledećoj trudnoći je za oko 0,75% veći nego što je rizik koji se bazira samo na njenoj starosti i gestaciji u vreme testiranja. Tako se kod 35-godišnje žena koja je imala prethodno dete sa sa trizomijom 21, rizik sa 12 nedelja gestacije povećava sa 1 u 249 (0,40%) na 1 u 87 (1,15%), a kod žene sa 25 godina, sa 1 u 946 (0,106%) na 1 u 117 (0,856%).

Mogući mehanizam za ovakvo povećanje rizika je da je mali broj parova (manje od 5%) od svih parova koji su imali prethodnu trudnoću sa bolesnim detetom ima parentalni mozaicizam ili neki genetski defekt koji ometa normalni proces razdvajanja. U toj grupi je rizik ponavljanja značajno

povećan. Kod većine parova (više od 95%), rizik od ponavljanja zapravo nije povećan. Podaci kojima trenutno raspoložemo ukazuju na to da je rekurencija specifična za hromozome, tako da je u većini slučajeva kod kojih do nje dolazi, najverovatniji mehanizam parentalni mozaicizam.

Rizik od ponavljanje hromozomopatija

- Ukoliko je žena imala prethodno dete sa trizomijom, rizik od ponavljanja poremećaja u sledećoj trudnoći je oko 0,75% veći nego njen početni rizik.
- Ponavljanje hromozomopatije vezano je za isti hromozom kao u prethodnoj trudnoći ("chromosome specific recurrence").

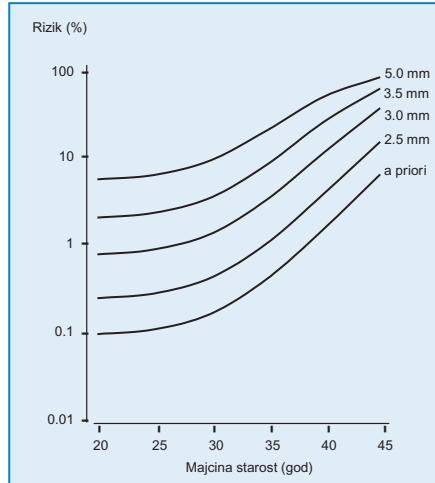
Fetalna nuhalna translucenca

Fetalna NT se normalno povećava sa gestacijom (dužinom teme-trtica). Kod fetusa sa određenom CRL, svako merenje NT predstavlja faktor verovatnoće koji se množi sa *početnim rizikom* zasnovanim na starosti majke i gestaciji da bi se izračunao novi rizik. Što je veća NT, veći je i faktor verovatnoće i samim tim viši novi rizik. Nasuprot tome, što je manja NT mera, manji je faktor rizika i samim tim niži novi rizik (Slika 6).

Nosna kost i drugi ultrazvučni markeri u prvom trimestru

U periodu između 11–13⁺⁶ nedelja nosna kost ne može da se vidi u oko 60–70% fetusa sa trizomijom 21 i oko 2% hromozomski normalnih fetusa. Anomalije protoka kroz duktus venozus mogu se videti u oko 80% fetusa sa trizomijom 21 i 5% hromozomski normalnih fetusa.

Takodje, prevalenca drugih sonografskih markera kao što su omfalocela, megacista i jedna umbilikalna arterija veća je

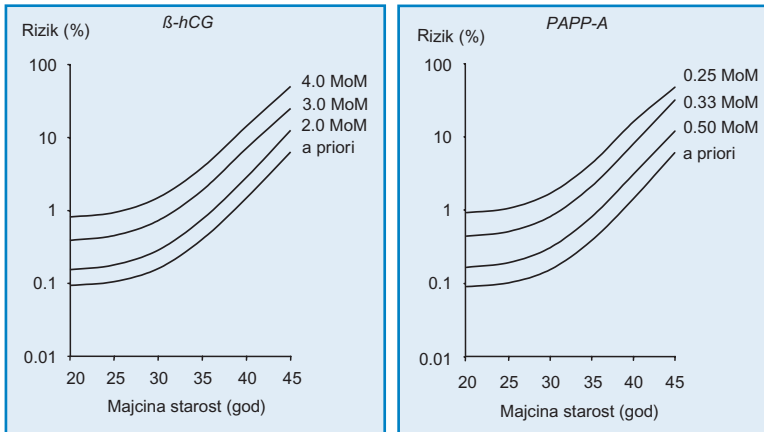


Slika 6. Rizik za trizomiju 21 baziran na starosti majke sa 12 nedelja gestacije (početni rizik) i uticaj debljine fetalne nuhalne translucencije (NT).

kod određenih hromozopatija nego kod hromozomski normalnih fetusa. Svaki od ovih ultrazvučnih markera povezan je sa određenim faktorom rizika, koji se može umnožiti sa početnim rizikom u cilju izračunavanja novog rizika.

Biohemijski skrining u prvom trimestru

Nivo slobodnog β -hCG u krvi majke se normalno smanjuje sa gestacijom. Kod trudnoća sa trizomijom 21, slobodni β -hCG je povećan. Nivo PAPP-A u krvi majke se normalno povećava sa gestacijom a kod trudnoće sa trizomijom 21 njegov nivo je smanjen. Za određenu gestaciju, nivo β -hCG i PAPP-A predstavlja faktor verovatnoće koji se množi sa početnim rizikom u cilju izračunavanja novog rizika. Što je viši nivo β -hCG i niži nivo PAPP-A, veći je rizik od trizomije 21 (Slika 7).



Slika 7. Rizik od trizomije 21 sa 12 nedelja gestacije baziran na starosti majke (početni rizik) i uticaj nivoa slobodnog β -hCG (levo) i PAPP-A (desno).

DEBLJINA NUHALNE TRANSLUCENCE

Cistični higromi, nihalni edemi i nihalna translucencija

Tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće, patološka akumulacija tečnosti iza fetalnog vrata može se klasifikovati kao cistični higrom ili nihalni edem. U oko 75% fetusa sa cističnim higromom postoji hromozomopatija a u oko 95% slučajeva radi se o Tarnerovom sindromu. Nihalni edem ima različitu etiologiju, hromozomopatije se nalaze u oko jednoj trećini fetusa, a u oko 75% slučajeva radi se trizomiji 21 ili 18. Edem je takodje u vezi sa kardiovaskularnim i pulmonalnim anomalijama fetusa, kao i skeletnim displazijama, kongenitalnim infekcijama i metaboličkim i hemato-loškim poremećajima; uzimajući sve to u obzir, prognoza za hromozomoski normalan fetus sa nihalnim edemom je loša.

U prvom trimestru koristi se termin “translucenca”, bez obzira da li je promena septirana ili ne, kao i da li je

ograničena samo na vrat ili obuhvata ceo fetus. Tokom drugog trimestra, translucenca se obično povlači ili, redje, prelazi u ili nuhalni edem ili u cistični higrom sa ili bez generalizovanog hidropsa. Ultrazvučni izgled promene ne može predvideti ni da li postoji hromozomopatija niti kakva je prognoza.

Povećana NT povezana je sa trizomijom 21, Tarnerovim sindromom i drugim hromozomopatijama kao i sa mnogim drugim fetalnim malformacijama i genetskim sindromima. Incidenca ovih anomalija povezana je sa debljinom a ne sa izgledom nuhalne translucence. Sem toga, rezultate merenja moguće je standardizovati i kontrolisati, što nije moguće kada se samo da subjektivni utisak o izgledu promene.

Nuhalna translucenca – definicija

- Nuhalna translucenca je ultrazvučni prikaz supkutane nakupine tečnosti iza fetalnog vrata u u prvom trimestru trudnoće.
- Koristi se termin "translucenca", bez obzira da li je promena septirana ili ne, odnosno da li je ograničena samo na predeo vrata ili je zahvaćen ceo fetus.
- Incidenca hromozomopatija i drugih anomalija vezana je za debljinu a ne za izgled nuhalne translucence.
- Tokom drugog trimestra, translucenca uglavnom nestaje, ili se, redje, pretvara u ili nuhalni edem, ili cistični higrom, sa ili bez generalizovanog hidropsa.

Merenje nuhalne translucence

Za pravilno merenje NT neophodna je adekvatna edukacija i primena standardne tehnike da bii različiti operateri postigli jednake rezultate.

Gestacija i dužina teme-trtica (crown-rump length, CRL)

Optimalna gestacijska starost za merenje fetalne NT je 11 do 13 nedelja i 6 dana. Minimalna dužina CRL treba da bude 45 mm a maksimalna 84 mm.

Postoje dva razloga zašto je 11 nedelja odabrano kao najranija gestacija za merenje NT. Kao prvo, neophodno je da uz skrining ide i odgovarajući dijagnostički test a biopsija horiona je pre ove gestacije povezana sa poprečnim defektima ekstremiteta. Kao drugo, mnoge major anomalije mogu dijagnostikovati i u periodu ultrazvučnog pregleda u cilju merenja NT, ukoliko je minimalna gestacija 11 nedelja. Na primer, dijagnoza ili isključenje postojanje akranije i samim tim anencefalije ne može biti postavljena pre 11 nedelja jer pre te gestacije nije pouzdana ultrazvučna potvrda osifikacije fetalne lobanje. Pregled četvorošupljinskog preseka srca i velikih krvnih sudova moguć je tek nakon deset nedelja. U periodu između osam i deset nedelja gestacije svi fetusi imaju hernijaciju creva koja se može videti kao hiperehogena masa na samoj bazi umbilikalne insercije i zato dijagnoza ili isključenje omfalocela nije pouzdano u tom periodu gestacije. Fetalna bešika se može videti kod samo 50% fetusa sa 10 nedelja, kod 80% sa 11 nedelja i kod svih sa 12 nedelja.

Razlozi zašto je kao gornja granica gestacije pri kojoj se meri NT odabrano 13 nedelja i 6 dana su, kao prvo, da bi se ženama kod kojih se utvrdi postojanje hromozomopatije fetusa omogućio prekid u prvom a ne u drugom trimestru. Kao drugo, učestalost patološke akumulacije nuhalnog fluida kod fetusa sa hromozomopatijama je niža u periodu između 14. i 18. nedelje nego pre 14. nedelje. Kao treće, uspešno merenje NT u periodu između 10–13 nedelja je moguće u 98–100% slučajeva, a sa 14 nedelja pada na 90% jer se fetus postavlja vertikalnije i time otežava dobijanje adekvatne slike.

Slika i merenje

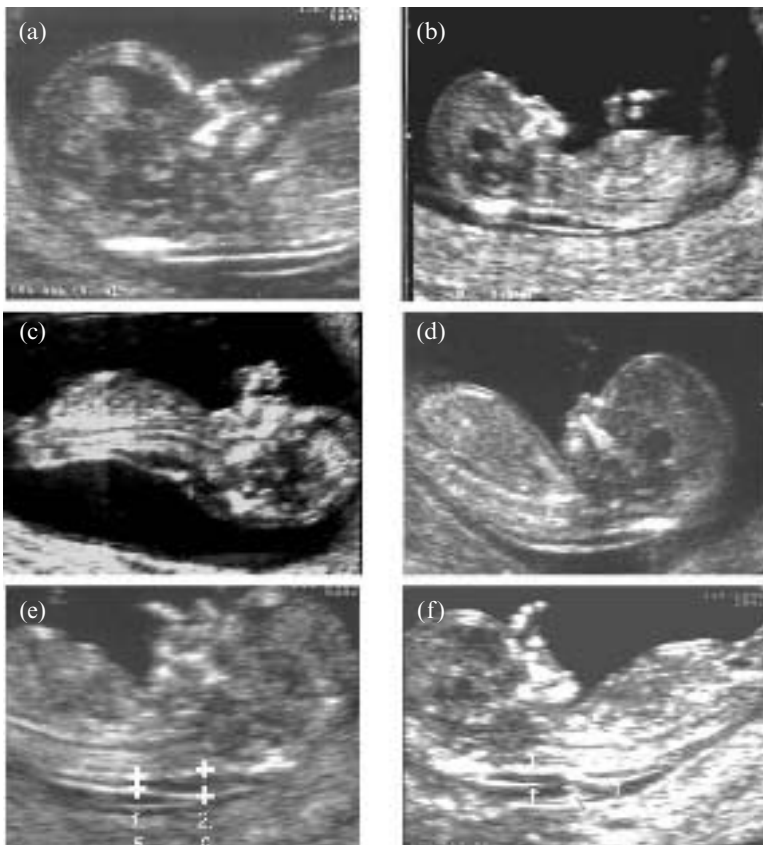
Pri merenju fetalne NT mora se koristiti ultrazvučni aparat visoke rezolucije sa opcijom "cine loop" zbog vraćanja slike, kaliperima koji omogućavaju merenje na jednu decimalu. Fetalna NT može se uspešno izmeriti transabdominalnim putem u oko 95% slučajeva. Kod ostalih, neophodno je uraditi transvaginalni pregled. Rezultati transvaginalnog i transabdominalnog pregleda su slični.

Slika na ekranu na kojoj se meri NT treba da obuhvata samo glavu i gornji deo grudnog koša (slika 8a). Uvećanje treba da bude maksimalno, tako da malo pomeranje kalipera menja meru za samo 0,1 mm. Kod uvećavanja slike, bilo da je pre ili posle zaustavljanja slike, važno je smanjiti nivo osvetljenja (gain), čime se izbegava postavljanje kalipera na nejasni deo linije što uzrokuje smanjenje mere NT.

Potrebno je dobiti dobar sagitalni presek fetusa, kao kada se meri dužina teme-trtica (crown-rump length, CRL). Nuhalna translucenca se meri kada je fetus u neutralnom položaju. Kada je fetalni vrat u hiperekstenziji, izmerena debljina se može povećati i za 0,6 mm, a kad je vrat flektiran, smanjiti za 0,4 mm.

Mora se obratiti pažnja na razliku između kože fetusa i amniona jer u ovoj gestaciji obe strukture izgledaju kao tanke membrane (Slika 8a). Ovo se postiže tako što se sačeka spontani pokret fetusa kojim se udaljava od amniionske membrane; ukoliko ne dolazi do spontanog pokreta, moguće je zamoliti majku da se nakašlje i/ili se lako potapše abdomen majke.

Meri se maksimalna debljina potkožnog rasvetljenja između kože i mekog tkiva koje se nalazi iznad cervikalnog dela kičme (Slika 8e). Kaliperi se postavljaju na linije koje definišu debljinu NT – crta krstića kalipera treba da se postavi



Slika 8. Ultrazvučna slika fetusa sa 12 nedelja. Na svih šest slika prikazan je dobar sagitalni presek fetusa. Slika (a) je adekvatna za merenje nuchalne translucence (NT) jer se na njoj nalaze samo fetalna glava i gornji deo grudnog koša a nuchalna membrana, koja je tanka, vidi se odvojeno od membrane amniona. Na slici (b) uvećanje je premalo za tačno merenje NT. Na slici (c) vrat fetusa je u hiperekstenziji a na slici (d) previše flektiran. Na slici (e) potrebno je odrediti maskimalnu meru NT. Na slici (f) pupčana vrpca nalazi se oko vrata. U ovom slučaju potrebno je izmeriti NT i ispod i iznad pupčanika, a u izračunavanju rizika uzeti u obzir srednju meru te dve.

tako da se jedva vidi na beloј graničnoј liniji nakupine iza vrata. Tokom pregleda potrebno je napraviti više od jednog merenja a u obzir se uzima najveća debljina.

Pupčana vrpca nalazi se i oko fetalnog vrata u oko 5–10% slučajeva i ovaj nalaz može lažno povećati debljinu NT. U

takvim slučajevima, debljina NT iznad i ispod pupčanika su različite i u izračunavanju rizika bolje je koristiti srednju vrednost te dve mere (slika 8f).

Etnicitet, paritet ili graviditet, pušenje, dijabetes, začeće putem vantelesne oplodnje, krvarenje u ranoj trudnoći ili pol fetusa nemaju klinički uticaj na debljinu NT.

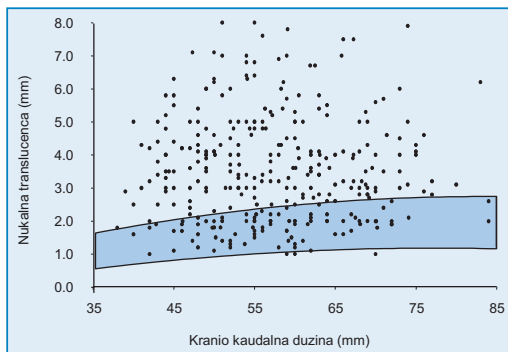
Intra –opserverska i inter-opserverska razlika debljine NT su u 95% slučajeva manje od 0,5 mm.

Odstupanje merenja od normalne veličine

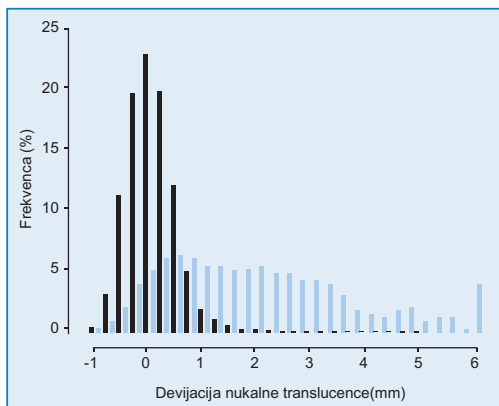
Fetalna NT povećava se sa CRL i zato je od veoma važno uzeti u obzir gestacijski rok kada se određuje da li je izmerena NT povećana ili ne. U ispitivanju koje je uključivalo 96127 trudnoće, srednja vrednost i 95. percentila NT pri CRL od 45 mm bile su 1,2, i 2,1 mm a pri CRL od 84 mm 1,9 i 2,7 mm (Snijders et al 1998).

U skriningu hromozomopatija individualni rizici izvedeni su množenjem početnog rizika baziranog na starosti majke i gestaciji, faktorom verovatnoće koji zavisi od razlike (delta vrednosti u milimetrima) izmerene vrednosti i očekivane normalne medijane za istu CRL (Slike 9–11).

U biohemijskom skriningu pomoću markera u serumu majke korištene su različite metode da bi se pratile promene ovih markera tokom gestacije. Ova metoda zahteva pretvaranje izmerene koncentracije u umnoške medijane (MoM) normalnih fetusa iste gestacijske starosti. Izvedu se Gausove distribucije \log_{10} (NTMoM) kod fetusa sa trizomijom 21 i normalnih fetusa iste gestacije, a za korekciju inicijalnog rizika baziranog na starosti majke i pretvaranja u korigovani individualni rizik koriste se najveće vrednosti distribucije određenog umnoška medijane (MoM).

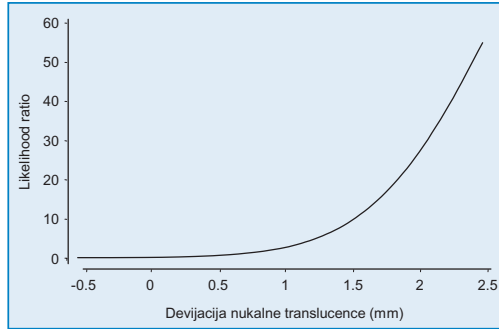


Slika 9. Debljina nuchalne translucencije kod 326 fetusa sa trizomijom 21 u odnosu na vrednosti NT kod normalnih fetusa prema različitim CRL (95. i 5. percentila).



Slika 10. Distribucija debljine fetalne nuchalne translucencije prikazana kao odstupanje od normalne medijane za CRL kod hromozomski normalnih fetusa (crni stubići) i fetusa sa trizomijom 21 (sivi stubići).

U skriningu pomoću NT upotreba «Delta» pristupa daje precizan individualni rizik. Za razliku od toga, upotreba umnoška medijane (MoM) pokazala se neadekvatnim zato što ni jedan od tri osnovna postulata ove ideja nije validan. Kao prvo, u normalnoj populaciji distribucije NT MoM i $\log_{10}(\text{NTMoM})$ nisu Gausove. Kao drugo, standardne devijacije nisu konstantne tokom gestacije a kao treće, srednji



Slika 11. Faktor verovatnoće za trizomiju 21 u odnosu na odstupanje debljine nuchalne translucencije od normalne medijane za određeni CRL.

MoM kod trizomije 21 nije konstantna proporcija medijane za normalnu trudnoću. Upotreba umnoška medijane dovodi do precenjivanja rizika sa 11 nedelja i potcenjivanja sa 13 nedelja.

Nuchalna translucencija – merenje

- Gestacija treba da bude između 11 i 13⁺⁶ nedelja, a CRL između 45 i 84 mm.
- Nadje se srednji sagitalni presek fetusa a NT se meri dok je fetus u neutralnom položaju.
- Na slici treba da budu samo fetalna glava i gornji deo grudnog koša. Uvećanje treba da bude najveće moguće, tako da malo pomeranje kalipera dovodi do razlike između merenja od svega 0,1 mm.
- Meri se maksimalna debljina potkožnog rasvetljenja između kože i mekog tkiva koje se nalazi iznad cervikalnog dela kičme. Mora se paziti da se vidi razlika između kože i amniona.
- Kaliperi se stavljaju na linije koje definišu debljinu NT – crta krstića kalipera treba da se postavi tako da se jedva vidi na beloj graničnoj liniji nakupine iza vrata.
- Tokom pregleda potrebno je više puta izmeriti debljinu NT a u obzir se uzima najveća mera.

Obuka i kontrola kvaliteta merenja NT

Adekvatna obuka lekara i upotreba standardnih tehnika za merenje NT su osnovni preduslovi za dobru kliničku praksu. Sem toga, uspeh skrininga zahteva sistem redovne kontrole rezultata i procene kvaliteta slika.

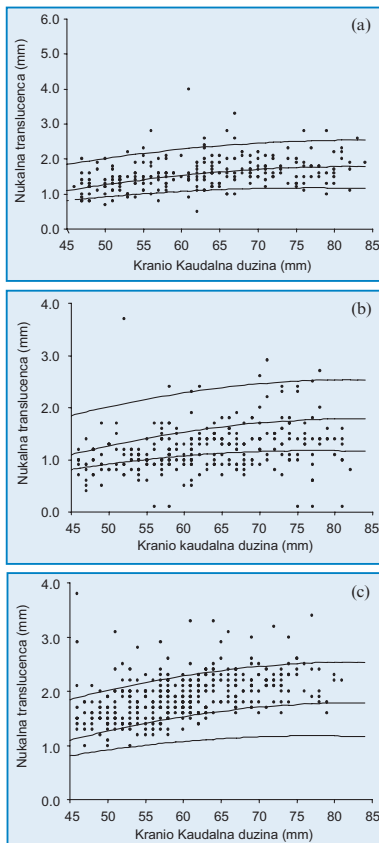
Svi operateri koji se bave ultrazvučnim pregledima fetusa moraju znati kako da dobiju pravilan sagitalni presek fetusa za merenje dužine teme-trtica (CRL), sa zadovoljavajućim izgledom fetalne kičme. Onima koji to umeju, biće lako da nauče kako se pravilno meri NT. Ipak, potrebna je praksa da bi se dobili reproduktivni rezultati. Dobri rezultati se dobijaju posle 80 ultrazvučnih pregleda transabdominalnom sondom i 100 pregleda vaginalnom sondom.

Više ispitivanja pokazalo je da je stalna kontrola slika i distribucije NT osnova za kvalitetni rad centra i korisna za svakog operatora ponaosob. Zahvaljujući stalnoj kontroli inter-operatora varijabilnost se značajno smanjuje nakon početne faze.

Fondacija za fetalnu medicinu (FMF) ustanovila je program za obuku i kontrolu kvaliteta u kliničkoj praksi. Obuka je zasnovana na teoretskim kursevima, praktičnom delu – kako dobiti pravilne preseke i tačno izmeriti NT, te podnošenju albuma sa slikama NT koje je kandidat napravio. Album se kontroliše da bi se ustanovilo da li je uvećanje dovoljno veliko, presek sagitalan, glava u neutralnom položaju, amnion udaljen od kože i kaliperi pravilno postavljeni. Ovakva kontrola kvaliteta je zasnovana na distribuciji mera NT (Slika 12) i kontroli slika svakog od operatera koji radi na skriningu.

Nuhalna translucenca – obuka i kontrola kvaliteta

- Adekvatna obuka operatora i upotreba standardizovanih tehnika za merenje NT osnova su za dobru kliničku praksu.
- Uspeh skrininga zahteva postojanje sistema za kontrolu kvaliteta.
- Obuka obuhvata teoretski kurs, praktični deo i prikaz albuma sa slikama koje je kandidat napravio.
- Kontrola kvaliteta zasniva se na kontroli distribucije debljine NT i slika koje dostavlja svaki operator koji učestvuje u skriningu.



Slika 12. Distribucija fetalne NT (a) pravilna distribucija, (b) mere su manje, (c) mere su veće.

Debljina nugalne translucence i rizik od hromozomopatija

U ispitivanju objavljenom 1992. godine, tokom koga je fetalna NT merena pre nego što je uradjena biopsija horiona, objavljeno je da je debljina NT povećana kod velikog broja fetusa sa hromozomopatijama (Nicolaidis et al 1992).

Veza izmedju ove dve pojave je kasnije potvrđena u nekoliko drugih ispitivanja tokom ranih devedesetih godina prošlog veka. U zajedničkim podacima 17 ispitivanja u kojima je bilo ukupno 1690 pacijenata sa povećanom debljinom NT, incidenca hromozomopatija bila je 29% (Nicolaidis 2004). Medjutim, postoje velike razlike u incidenci izmedju različitih studija koje se kreću od 11% do 88%, zbog različitih distribucija starosti ispitivanih trudnica, kao i definicije minimalne patološke debljine NT, koja se kretala od 2 mm do 10 mm.

Ispitivanja tokom sredine devedesetih godina prošlog veka pokazale su da se (1) kod normalnih trudnoća debljina NT povećava sa odmicanjem gestacije, (2), debljina NT je povećana kod trizomija 21 i ostalih hromozomopatija I (3) rizik za trizomije se može izvesti množenjem početnog rizika baziranog na starosti majke sa faktorom rizika, koji zavisi od stepena odstupanja debljine NT od očekivane normalne medijane za datu dužinu teme-trtica (Nicolaidis et al 1994, Piya et al 1995).

Smatra se da bi se u populaciji u kojoj je srednja starost majke od 28 godina, koristeći graničnu vrednost rizika od 1 u 300 za definisanje skrining pozitivne grupe, moglo detektovati oko 80% fetusa sa trizomijom 21, uz stopu lažno pozitivnih rezultata od 5%.

Nuhalna translucencija – izračunavanje individualnog rizika

- Rizik za trizomije izvodi se množenjem početnog rizika baziranog na starosti majke i gestaciji, sa faktorom rizika prema debljini NT.
- Faktor rizika prema debljini NT zavisi od stepena odstupanja debljine fetalne NT od očekivanja normalne medijane za dati CRL.

Skrining pomoću nukalne translucence u svakodnevnoj praksi

Više prospektivnih interventnih studija bavilo se impementacijom NT skrininga u rutinski klinički rad (Nicolaides 2004).

U nekim od ispitivanja, skrining pozitivna grupa bila je definisana graničnom vrednošću fetalne NT ili kombinovanim rizikom izvedenim iz starosti majke i odstupanjem NT od normalne medijane za CRL.

Važni rezultati ovih ispitivanja bili su: (1) NT je bila uspešno izmerena u više od 99% slučajeva, (2) postojala je neizbežna varijacija u lažno pozitivnim stopama i stopama detekcije između različitih studija, zbog razlika u starosti ispitivanih žena, starosne distribucije ispitivane populacije i upotrebljene granične vrednosti NT ili rizika, i (3) u kombinovanim podacima više od 200 000 trudnoća, uključujući i više od 900 fetusa sa trizomijom 21, skrining pomoću NT identifikovao je više od 75% fetusa sa trizomijom 21 i drugim velikim hromozomopatijama uz stopu lažno pozitivnih nalaza od 5%, a stopa detekcije je bila oko 60% za stopu lažno pozitivnih nalaza od 1% (Nicolaides 2004).

U najvećoj studiji, koju je koordinirala Fondacija za fetalnu medicinu, 306 adekvatno obučениh operatera pregledalo je 100311 jednoplodnih trudnoća u 22 centra u Velikoj Britaniji (Snijders et al 1998). U svim slučajevima izmerena je CRL

Tabela 3. Multicentrična studija koju je koordinisala Fondacija za fetalnu medicinu. Broj trudnoća sa debljinom nugalne translucencije (NT) iznad 95. percentile i procenjeni rizik za trizomiju 21, baziran na starosti majke, fetalnoj nugalnoj translucenciji i CRL, 1 u 300 ili više (Snijders et al 1998).

Fetalni kariotip	N	NT >95. percentile	Rizik ≥ 1 u 300
Normalni	95.476	4209 (4,4%)	7907 (8,3%)
Trizomija 21	326	234 (71,2%)	268 (82,2%)
Trizomija 18	119	89 (74,8%)	97 (81,5%)
Trizomija 13	46	33 (71,7%)	37 (80,4%)
Tarnerov sindrom	54	47 (87,0%)	48 (88,9%)
Triploidija	32	19 (59,4%)	20 (62,5%)
Ostali*	64	41 (64,1%)	51 (79,7%)
Ukupno	96.127	4,767 (5,0%)	8428 (8,8%)

*Delecije, parcijalne trizomije, nebalansirane translokacije, aneuploidije polnih hromozoma

i NT i izračunati su individualni rizici, bazirani na starosti majke, gestacijskoj starosti i fetalnoj NT. Ishodi trudnoća dobijeni su u 96127 slučajeva, uključujući i 326 slučajeva sa trizomijom 21 i 325 sa drugim hromozomopatijama (Tabela 3). Srednja gestacija u vreme skrininga bila je 12 nedelja, a srednja starost majke 31 godina.

Procenjeni rizik za trizomiju 21 bio je iznad 1 u 300 ili više u 8% normalnih trudnoća, u 82% trudnoća trizomijom 21 i u 78% sa drugim hromozomopatijama. Za skrining pozitivnu stopu od 5%, stopa detekcije bila je 77% (95% konfidens interval 72–82%).

Pitanje fetalnog letaliteta

Skrining hromozomopatija u prvom trimestru ima prednosti nad skriningom u drugom trimestru – raniju prenatalnu dijagnozu i samim tim manje traumatičan prekid trudnoće kod onih parova koji se odluče za tu opciju. Potencijalni nedostatak ranijeg skrininga je taj što identifikuje I one trudnoće

sa hromozomopatijama koje će biti pobačene spontano. Oko 30% svih fetusa sa trizomijom 21 umre između 12 nedelja trudnoće i termina porođaja. Pitanje spontane intrauterine smrti kod fetusa sa hromozomopatijama je, naravno, potencijalna kritika svih metoda antenatalnog skrininga, uključujući i biohemijski skrining u drugom trimestru, jer je fetalna smrtnost između 16 nedelja gestacije i termina porođaja oko 20%.

Iz prenatalnih skrining studija nije moguće saznati koliko bi se trudnoća sa fetusima sa trizomijom 21 koje su prekinute, zaista i završile rođanjem žive dece, ali je ipak moguće proceniti uticaj prenatalnog skrininga na prevalencu trizomije 21 kod živorođene dece. To može da se uradi poredjenjem broja živorođenih sa trizomijom 21 sa brojem procenjenim na bazi prevalencije trizomije 21 živorođenih prema starosti majke i distribucije starosti majke pregledane populacije. U skrining studiji Fondacije za fetalnu medicinu, kombinacijom starosti majke i fetalne NT, granična vrednost rizika od 1 u 300 imala je lažno pozitivnu stopu od 8% a stopu detekcije od 82% (Snijders et al 1998). Procenjeno je da bi prenatalni skrining nakon koga sledi invazivna dijagnostika i selektivna terminacija fetusa sa trizomijom 21 smanjila prevalencu potencijalnih živorođenih sa trizomijom 21 za oko 78–82%.

Nuhalna translucencija – efikasnost skrininga trizomije 21

- Prospektivna ispitivanja više od 200.000 trudnoća, među kojima je više od 900 fetusa sa trizomijom 21, pokazala su da NT skrining može identifikovati više od 75% fetusa sa trizomijom 21 uz stopu lažno pozitivnih nalaza od 5%.
- Povećana NT ne mora da identifikuje samo one fetuse sa trizomijom koji sigurno čeka intrauterina smrt.
- Stopa detekcije trizomije 21 NT skriningom u prvom trimestru je samo za 2–3% viša nego stopa detekcije aficiranih trudnoća koje bi potencijalno bile završene rođanjem živog deteta.

Opservacione studije

Sposobnost da se dobije pouzdana mera debljine NT zavisi od adekvatne obuke, upotrebe standardne tehnike i motivacije operatera. Važnost sve tri komponente može se videti u primeru razlike u rezultatima izmedju interventnih i opservacionih ispitivanja, tokom kojih su operatori merili debljinu NT, ali nisu delovali u slučaju povećane debljine (Nicolaidis 2004). U interventnim studijama, u preko 99% slučajeva merenje debljine NT je bilo je uspešno, za razliku od opservacionih studija, gde je NT bila uspešno izmerena u svega 75% slučajeva. Sem toga, u interventnim studijama, debljina NT je bila povećana u 76,8% slučajeva trizomije 21 i 4,2% hromozomski normalnih fetusa, u poredjenju sa 38,4% i 5,0% slučajeva u opservacionim studijama.

U opservacionim studijama, ultrazvučni pregledi bili su često radjeni u neadekvatnoj gestaciji, a operateri ili nisu bili pravilno obučeni ili nisu bili dovoljno motivisani da izmere NT. U jednoj od studija, na primer, u kojoj je operatorima rečeno da ne utroše više vremena za merenje NT nego što im je potrebno da izmere CRL, debljina NT bila je uspešno izmerena u svega 66% of slučajeva (Roberts et al 1995). U jednom drugom ispitivanju, CRL je bio manji od 33 mm u 54% slučajeva i operatorima, kojima je rečeno da izmere NT u roku od tri minuta, to nisu mogli da urade u 42% slučajeva (Kornman et al 1996). Ovi metodološki problemi se naglašeni u ispitivanju izvedenom na 47.053 jednoplodnih trudnoća pregledanih izmedju 6 i 16 nedelja (Wald et al 2003a). U 23% pacijenata nije bilo moguće dobiti validan NT jer je merenje izvodjeno u neadekvatnoj gestaciji, operateri nisu mogli da dobiju odgovarajuće mere ili nijedna od slika nije bila prihvatljivog kvaliteta.

Primer razlike izmedju opservacione i interventne studije predstavlja i ispitivanje Kroslija i saradnika (2002). U ovom

opservacionom ispitivanju, pregledano je 17.229 a fetalna NT uspešno je izmerena u 73% slučajeva. U sledećem ispitivanju na više od 2000 trudnoća kod kojih su rezultati pregleda dati ženama, fetalna NT bila je uspešno izmerena u 99,8% slučajeva.

Nuhalna translucenca i biohemijski skrining

Trudnoće sa trizomijama povezane su sa izmenjenim koncentracijama različitih fetoplacentarnih produkata u serumu majke – AFP, slobodni β -hCG, uE3, inhibin A i PAPP-A. Skrining u drugom trimestru pomoću starosti majke i različitih kombinacija slobodnog β -hCG, AFP, uE3 i inhibina A može identifikovati 50–75% trudnoća sa trizomijom 21 uz stopu lažno pozitivnih nalaza od 5%. Skrining u prvom trimestru kombinacijom starosti majke i serumskog slobodnog β -hCG i PAPP-A identifikuje oko 60% trudnoća sa trizomijom 21, uz stopu lažno pozitivnih nalaza od 5%. Medjutim, osnovna komponenta biohemijskog skrininga je tačno datiranje trudnoće pomoću ultrazvuka, jer se inače stopa detekcije smanjuje za oko 10%.

Fetalna NT i biohemijski skrining u prvom trimestru

Kod trudnoća sa trizomijom 21 oko 12 nedelja gestacije, koncentracija slobodnog β -hCG u serumu majke je viša nego kod hromozomski normalnih fetusa (oko 2 MoM), dok je koncentracija PAPP-A niža (oko 0,5 MoM). Razlika u serumskom slobodnom β -hCG-u izmedju normalnih trudnoća i onih sa trizomijom 21 povećava se sa odmicanjem gestacije, a razlika u nivou PAPP-A smanjuje se sa gestacijom. Zavisnost nivoa markera od momenta ispitivanja kao i od težine majke mora se uzeti u obzir

pri razvijanju algoritama rizika u cilju izvođenja tačnih individualnih rizika.

Nema značajne veze između fetalne NT i slobodnog β -hCG ili PAPP-A u serumu majke ni u trudnoćama sa trizomijom 21 ni u normalnim trudnoćama i samim tim ultrazvučni i biohemijski markeri mogu se kombinovati u cilju skrininga efikasnijeg nego kada se koriste odvojeni metodi (Spencer et al 1999). Šest prospektivnih skrining studija potvrdile su da je moguće efikasno kombinovati fetalnu NT i serumski slobodni β -hCG i PAPP-A. U udruženim podacima ispitivanja 38804 trudnoće, uključujući i 182 sa trizomijom 21, stopa detekcije trizomije 21 uz stopu lažno pozitivnih nalaza od 5% bila je 86,3% (Nicolaidis 2004).

Kod trizomije 18 i 13 slobodni β -hCG i PAPP-A u serumu majke su sniženi. Kod anomalija polnih hromozoma, slobodni β -hCG je normalan a PAPP-A je nizak. Kod paternalno izvedene triploidije slobodni β -hCG u serumu majke je veoma povećan, dok je PAPP-A blago snižen. Triploidija maternalnog porekla povezana je sa značajno sniženim serumskim slobodnim β -hCG i PAPP-A. Skrining kombinacijom fetalne NT i koncentracijom PAPP-A i slobodnog β -hCG u serumu majke, može identifikovati oko 90% svih ovih hromozomopatija uz skrining pozitivnu stopu od 1%, uz 5% potrebnih u skriningu trizomije 21.

Važna prekretnica u biohemijskim analizama bilo je uvođenje nove tehnike (*random access immunoassay* analizator koji koristi *time-resolved-amplified-cryptate-emission*), koja omogućava automatizovano, tačno i reproducibilno merenje u roku od 30 minuta od uzimanja krvi. Ovo je omogućilo kombinovanje biohemijskog i ultrazvučnog testiranja kao i sledstveni razgovor o daljim mogućnostima u okviru

posebnih ustanova za rano ustanovljavanje rizika (One-stop clinics for early assessment of fetal rizik (OSCAR) (Bindra et al 2002, Spencer et al 2003b).

Fetalna NT i biohemijski skrining u drugom trimestru

Kod žena koje imaju biohemijski skrining u drugom trimestru nakon NT skrining u prvom trimestru, početni rizik mora da se izmeni da bi se uzeli u obzir i rezultati skrininga u prvom trimestru.

Prospektivna ispitivanja skrininga kombinacijom fetalne NT u prvom trimestru i biohemijskog skrininga u drugom trimestru pokazale su da je, za stopu lažno pozitivnih nalaza od 5%, stopa detekcije trizomije 21 (85–90%) slična kombinovanom skriningu u prvom trimestru (Nicolaides 2004).

Integracija skrininga u prvom i drugom trimestru

Procenjeno je da bi statistički model kombinacije skrininga fetalnim NT i PAPP-A u prvom trimestru, sa određivanjem slobodnog β -hCG, uE₃ i inhibina A, u drugom trimestru, uz stopu lažno pozitivnih nalaza od 5%, mogao imati stopu detekcije trizomije 21 od 94% (Wald et al 1999). Ovaj test podrazumeva da žene, kao prvo, pristanu na dva ispitivanja, međusobno odvojena periodom od mesec dana. Kao drugo, da u prvom trimestru imaju ultrazvučni pregled nakon koga im se ne kaže da li fetus izgleda normalno ili ne, i kao treće, da prihvate terminaciju u drugom a ne u prvom trimestru. Najverovatnije je da, čak i ako se u prospektivnim studijama dokaže da su procene ovog hipotetičkog testa tačne, on neće imati široku kliničku primenu.

Neki od logističkih problema u implementaciji integralnog testa naglašeni su u rezultatima multicentrične opservacione studije (SURUSS) koja se bavila skriningom trizomije 21 u prvom i drugom trimestru (Wald et al 2003a). Cilj ispitivanja je bio da se izmeri fetalni NT u prvom trimestru, i uzme uzorak majčinog seruma i urina u prvom i drugom trimestru. Interveniralo se na osnovu rezultata biohemijskog skrininga u drugom trimestru, a svi drugi podaci analizirani su retrogradno. Medjutim, od 47053 žene koje su ušle u ispitivanje, svega 60% završilo je sve faze protokola. U ovom ispitivanju nadjen je 101 fetus sa trizomijom 21, a zadovoljavajuće slike NT dobijene su u samo 75 slučajeva. Podaci su korišteni da bi se napravio statistički model koji je ukazivao na to da, uz stopu lažno pozitivnih nalaza od 5%, integralnim testom bilo bi otkriveno 93% fetusa sa trizomijom 21. Verovatno je, medjutim, da je ovaj model netačan. Na primer, predviđena stopa detekcije, uz stopu lažno pozitivnih nalaza od 5%, bio je 71% za “double” test, 77% za “triple” test i 83% za “quadruple” test, što je značajno više nego stope koje su dosada objavljivali neki autori u svojim prospektivnim skriningzima (61%, 66% i 75%) (Wald et al 2003b).

Slična studija u Sjedinjenim Američkim Državama, (FASTER ispitivanje), objavila je svoje rezultate podgrupe od 33557 trudnoća sa kompletnim podacima iz prvog i drugog trimestra, uključujući I 84 slučaja trizomije 21 (Malone et al 2004). Procenjeno je da bi, uz stopu lažno pozitivnih nalaza od 5,4%, bilo otkriveno 90% trudnoća sa rizomijom 21.

Prospektivna ispitivanja pokazala su da su takvi rezultati mogući i sa skriningom u prvom trimestru pomoću NT i slobodnog β -hCG i PAPP-A u serumu majke (Bindra

et al 2002, Spencer et al 2003b). Zato je veoma važno da se u skriningu obrati pažnja na pružanje usluga visokog kvaliteta kako ultrazvučnog pregleda tako i biohemijskog skrininga radi rane dijagnoze hromozomopatija, a ne razvijati modele koji bi odložili dijagnozu do drugog trimestra i najverovatnije ne bi ni zaživeli u kliničkoj praksi.

Skrining nuhalnom translucencijom i serumskom biohemijom

- Kod trudnoća sa trizomijom 21 u periodu između 11–13⁺ nedelja, koncentracija slobodnog β -hCG u serumu majke je viša (oko 2 MoM) a PAPP-A je niža (oko 0.5 MoM) nego kod trudnoća sa hromozomski normalnim fetusima.
- Nema značajne veze između fetalne NT i slobodnog β -hCG ili PAPP-A u serumu majke ni kod trudnoća sa trizomijom 21 ni kod normalnih trudnoća. Ultrazvučni i biohemijski markeri mogu se kombinovati u cilju efikasnijeg skrininga nego kad se ova dva metoda koriste odvojeno.
- Prospektivna ispitivanja na više od 50.000 trudnoća, uključujući i više od 250 fetusa sa trizomijom 21, pokazala su da skrining pomoću kombinacije fetalne NT i serumске biohemije u prvom ili drugom trimestru, može da identifikuje 85–90% fetusa sa trizomijom 21, uz stopu lažno pozitivnih nalaza od 5%.
- U trudnoćama sa trizomijom 18 i 13 slobodni beta HCG i PAPP-A u serumu majke su sniženi. Kod anomalija polnih hromozoma slobodni β -hCG u serumu majke je normalan a PAPP-A je nizak. Kod triploidije sa duplim setom hromozoma od oca slobodni β -hCG u serumu majke je znatno povišen, dok je PAPP-A blago snižen. Triploidija koja potiče od oca povezana je sa znatno smanjenim slobodnim β -hCG i PAPP-A u serumu majke. Skrining kombinacijom fetalne NT, PAPP-A i slobodnog β -hCG može identifikovati oko 90% svih hromozomopatija, uz skrining pozitivnu stopu od 1%, uz 5% u skriningu trizomije 21.

ODNOS ŽENA PREMA SKRININGU U PRVOM I DRUGOM TRIMESTRU

Rezultati ispitivanja koja su se bavila stavovima žena prema metodima skrininga pokazali su da velikoj većini više odgovara skrining u prvom nego u drugom trimestru. Jedna od kritika na račun nuhalne translucencije bila je da će neke od žena kod kojih je nadjena povećana NT morati da donese nepotrebne odluke o tome da li da odaberu invazivne intervencije ili ne, s obzirom na to da će se trudnoća i inače završiti spontanim pobačajem. U ispitivanjau stavova žena, oko 70% reklo je da bi i dalje odabrale da prodju kroz NT skrining, čak i ako bi sve trudnoće koje bi na taj način bile identifikovane bile završene pobačajem pre drugog trimestra (Mulvey i Wallace 2000). Žene su želele da znaju da li njihov fetus ima Daunov sindrom bez obzira na jehod trudnoće, kao što im je bilo stalo da znaju šta je dovelo do pobačaja ukoliko bi do njega došlo.

Klinička važnost poštovanja autonomnosti

Postovanje autonomnosti je glavni princip medicinske etike i zakona. Ovaj etički princip obavezuje lekara da poštuje želje pacijenata. Važnost poštovanja autonomnosti sa stanovišta skrininga u prvom trimestru je dvostruka. Kao prvo, rana dijagnoza fetalnih anomalija i mogućnost rane terminacije je mnogim ženama veoma važna. Kao drugo, rezultati skrininga u prvom trimestru nakon kojih se rizici od hromozomopatija smanje, dovoljan su razlog da se žene koje ne žele invazivne intervencije u slučaju dobrih rezultata, povinuju svojim željama. Samim tim, dobar i kvalitetan skrining u prvom trimestru značajno povećava autonomnost trudnica (Chasen et al 2001).

Izbor žena

- Velika većina trudnica više voli da se skrining i prenatalna dijagnostika urade u prvom nego u drugom trimestru.

BIBLIOGRAFIJA

Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11–14 weeks: A prospective study of 15,030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:219–25.

Chasen ST, Skupski DW, McCullough LB, Chervenak FA. Prenatal informed consent for sonogram: the time for first-trimester nuchal translucency has come. *J Ultrasound Med* 2001;20:1147–52.

Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002;109:667–76.

Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259–62.

Hecht CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn* 1994;14:729–38.

Kornman LH, Morssink LP, Beekhuis JR, DeWolf BTHM, Heringa MP, Mantingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn* 1996;16:797–805.

Malone FD, Wald NJ, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First- and second-trimester evaluation of risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *SMFM 2004, Abstract 1*.

Mulvey S, Wallace EM. Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down's syndrome. *BJOG* 2000;107:1302–5.

Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867–9.

Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *BJOG* 1994;101:782–6.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45–67.

Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *BJOG* 1995;102:957–62.

Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population 1. *BJOG* 1995;102:381–5.

Snijders RJM, Sebire NJ, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. *Fetal Diag Ther* 1995;10:356–67.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109–13.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:167–70.

Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231–7.

Spencer K, Bindra R, Nix ABJ, Heath V, Nicolaides KH. Delta- NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003a;22:142–8.

Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: A review of three years prospective experience. *BJOG* 2003b;110:281–6.

Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low-risk women. *Lancet* 1986; 1:1287–93.

Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999;341:461–7.

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003a;7:1–77.

Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003b;361:835–6.

2

ULTRAZVUČNI MARKERI HROMOZOMOPATIJA

Za svaku hromozomopatiju postoje karakteristične anomalije. Ovo poglavlje prikazuje anomalije karakteristične za trizomiju 21 i druge najčešće hromozomopatije u prvom i drugom trimestru trudnoće.

ULTRAZVUČNI PREGLED U PRVOM TRIMESTRU

U gestaciji između 11 i 13⁺⁶ nedelja, sve hromozomopatije povezane su sa povećanom debljinom nihalne translucence (NT) (Snijders et al 1998). Kod trizomija 21, 18 i 13 povećanje NT je slično a srednja NT kod ovih defekata je oko 2,5 mm iznad medijane normalne za određenu dužinu teme-trtica (crow/rump length – CRL). U Tarnerovom sindromu srednja NT je oko 8 mm veća od normalne.

Sem povećane debljine NT, kod trizomije 21 između 60–70% fetusa nema nosnu kost, 25% ima kraću maksilu a 80% ima patološki oblik protoka kroz duktus venozus. Kod trizomije 18 postoji rani zastoj u rastu fetusa, tendencija ka bradikardiji, omfalocela se javlja u 30% slučajeva, nosna kost je odsutna u 55% slučajeva, a jedna umbilikalna arterija postoji u kod 75% fetusa. Kod trizomije 13, tahikardija se javlja u oko 70% slučajeva, rani fetalni zastoj u rastu, megacista, holoprozenkefalija ili omfalocela u oko 40% slučajeva. Kod Tarnerovog sindroma, tahikardija se vidi u oko 50% slučajeva kao i rani zastoj u rastu fetusa. Kod triploidije postoji rani zastoj u rastu fetusa, bradikardija u oko 30% slučajeva,

holoprozenkefalija, omfalocela ili cista zadnje lobanjske jame u oko 40% slučajeva, a molarne promene posteljice vide se u oko 30% trudnoća.

Odsustvo nosne kosti fetusa

Langdon Down je 1866. godine primetio da je česta karakteristika pacijenata sa trizomijom 21 mali nos. Antropometrijska ispitivanja pacijenata sa Daunovim sindromom pokazala su da je dubina nosnog korena patološki kratka u oko 50% slučajeva (Farkas et al 2001). Sem toga, obdukcioni pregledi pobačenih fetusa sa trizomijom 21 pokazali su da u oko 50% slučajeva nema osifikacije nosne kosti ili postoji njena hipoplazija. Ultrazvučna istraživanja u periodu između 15 i 24 nedelja gestacije pokazala su da oko 65% fetusa sa trizomijom 21 nema nosnu kost ili je ona kratka.

Fetalna nosna kost može da se vidi tokom ultrazvučnog pregleda između 11–13⁺⁶ nedelja gestacije (Cicero et al 2001). Nekoliko studija pokazalo je usku povezanost nedostatka nosne kosti i trizomije 21 i drugih hromozomopatija u periodu 11–13⁺⁶ nedelja (Nicolaidis 2004). U kombinovanim podacima tih studija koje su obuhvatile 15.822 fetusa, fetalni profil je uspešno pregledan u 97,4% slučajeva, nosna kost je nedostajala u 1,4% hromozomski normalnih fetusa i 69% fetusa sa trizomijom 21.

Važan nalaz ovih istraživanja je da se se nedostatak nosne kosti redje vidja kako odmiče trudnoća. Učestalost ove promene raste sa debljinom NT i mnogo je češća kod crne nego kod bele rase. Samim tim, u izračunavanje faktora rizika moraju se uneti ovi faktori od značaja (Cicero et al 2004).

Integrirani ultrazvučni pregled i biohemisjski skrining u prvom trimestru

Uporedna studija (case-control study) koja je obuhvatila 100 fetusa sa trizomijom 21 i 400 hromozomski normalnih

jednoplodnih trudnoća između 11–13⁺⁶ nedelja gestacije ispitivala je potencijalnu vrednost skrininga trizomije 21 kombinacijom merenja fetalne NT, prisustva ili odsustva nosne kosti i doziranja slobodnog β -hCG i PAPP-A u serumu majke (Cicero et al 2003). Procenjeno je da bi za stopu lažno pozitivnih nalaza od 5%, stopa detekcije trizomije 21 bila 97%.

Pregled nosne kosti

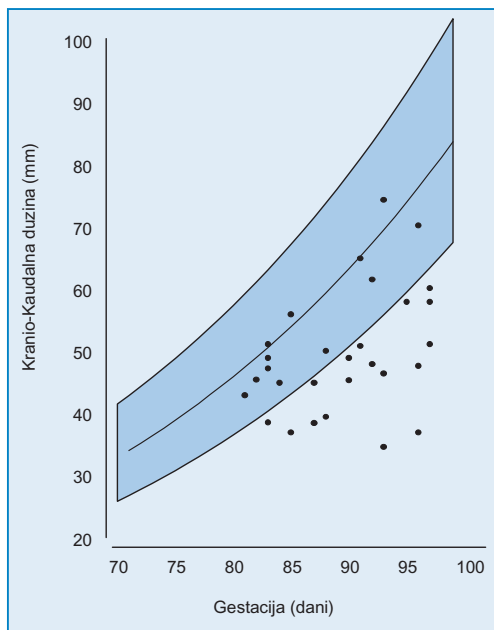
- Gestacija treba da bude 11–13⁺⁶ nedelja, a dužina teme-trtica (CRL) između 45 i 84 mm.
- Slika treba da bude toliko uvećana da se na ekranu nalaze samo glava i gornji deo toraksa.
- Potrebno je dobiti srednji sagitalni presek fetalnog profila, a ultrazvučna sonda treba da bude paralelna smeru nosa.
- Na prikazu nosa treba da se vide tri odvojene linije. Gornja linija predstavlja kožu, a donja, koja je deblja i ehogenija nego koža koja se nalazi iznad nje predstavlja nosnu kost. Treća linija, gotovo u kontinuitetu sa kožom, ali na višem nivou, predstavlja vrh nosa.
- U periodu između 11–13⁺⁶ nedelja fetalni profil moguće je uspešno pregledati u više od 95% slučajeva.
- Kod hromozomski normalnih fetusa nosna kost nedostaje u manje od 1% populacije bele rase i oko 10% populacije afrikanaca.
- Nosne kosti nema u oko 60–70% slučajeva fetusa sa trizomijom 21, oko 50% sa trizomijom 18 i 30% sa trizomijom 13.
- Za stopu lažno pozitivnih nalaza od 5%, skrining koji obuhvata ultrazvučni pregled fetalne NT i nosne kosti i određivanje koncentracije slobodnog β -hCG i PAPP-A u serumu majke, potencijalno identifikuje više od 95% trudnoća sa trizomijom 21.
- Veoma je važno da su operateri koji se bave skriningom pomoću fetalnog profila, adekvatno obučeni i sertifikovani.

Dužina teme-trtica (CRL)

Trizomija 18 i triploidija povezani su sa umereno teškim zastojem u rastu, trizomija 13 i Tarnerov sindrom sa blagim zastojem u rastu, dok je kod trizomije 21 rast fetusa uglavnom normalan (slika 1; Nicolaides et al 1996).

Dužina teme-trtica i hromozomopatije

- Trizomija 18 i triploidija povezane su sa umereno teškim zastojem u rastu.
- Trizomija 13 i Tarnerov sindrom povezani su sa blagim zastojem u rastu.
- Kod trizomije 21 rast je uglavnom normalan.



Slika 1. Dužina teme-trtica kod fetusa sa triploidijom u odnosu na referentne vrednosti gestacije hromozomski normalnih fetusa (srednja, 95. i 5. percentila).

Dužina maksile

Langdon Daun je primetio da je kod osoba sa trizomijom 21 'lice pljosnato'. To može biti posledica slabijeg razvitka maksile. Antropometrijska i radiološka ispitivanja pacijenata sa Daunovim sindromom pokazala su slabiji razvitak maksile u više od 50% slučajeva (Farkas et al 2001).

Fetalna maksila se može jednostavno videti i izmeriti na ultrazvučnom pregledu u periodu 11–13⁺⁶ nedelja gestacije (Cicero et al 2004). Potrebno je dobiti srednji sagitalni presek fetalnog prodila te blago nagnuti sondu lateralno, tako da se istovremeno vide i maksila i mandibula, uključujući i granu i kondilarni nastavak (slika 2). Kod hromozomski normalnih fetusa dužina maksile linearno se povećava sa gestacijom za oko 0,1 mm za svakih 1 mm povećanja CRL. Kod fetusa sa trizomijom 21 srednja dužina maksile je značajno ispod normalne srednje vrednosti za CRL za 0,7 mm.



Slika 2. Ultrazvučna slika fetusa u 12. nedelji sa merenjem dužine maksile.

Medjutim, postoji značajna veza između dužine maksilarne kosti i debljine NT. Kod fetusa kod kojih nema nosne kosti maksila je kraća nego kod onih kod kojih ona postoji. Samim tim, nezavisni doprinos dužine maksilarne kosti u skriningu trizomije 21 još treba da se utvrdi. U drugim hromozomopatijama nema značajnog odstupanja od normalne dužine maksile.

Dužina uha

U postnatalnom životu, male uši predstavljaju osnovnu kliničku karakteristiku pacijenata sa Daunovim sindromom. Fetalne uši se jednostavno mogu videti i izmeriti tokom pregleda u periodu 11–13⁺⁶ nedelja gestacije (Sacchini et al 2003). Mada je kod fetusa sa trizomijom 21 srednja dužina uha značajno ispod normalne medijane za odgovarajuću dužinu teme-trtica, stepen odstupanja od normale je premali da bi ova mera mogla biti korisna u skriningu trizomije 21.

Dužina femura i humerusa

Za trizomiju 21 karakterističan je nizak rast. Tokom drugog trimestra ovo stanje je povezano sa relativnim skraćanjem femura i pogotovu humerusa. U periodu između 11–13⁺⁶ nedelja kod fetusa sa trizomijom 21 srednje vrednosti femura i humerusa su značajno ispod normalne medijane za odgovarajuću dužinu teme-trtica, ali je stepen odstupanja od normale premali da bi ove mere mogle biti korisne u skriningu (Longo et al 2004).

Jedina umbilikalna arterija

Jedina umbilikalna arterija se nalazi u oko 1% porodjaja i povezana je sa malformacijama svih organskih sistema kao

i hromozomopatijama. U prvom trimestru se umbilikalne arterije mogu videti upotrebom kolor Doplera, na kosom poprečnom preseku donjeg dela fetalnog abdomena, u kontinuitetu sa insercijom pupčanika, sa obe strane bešike. U periodu 11–13⁺⁶ nedelja jedna umbilikalna arterija nalazi se u oko 3% hromozomski normalnih fetusa i 80% fetusa sa trizomijom 18 (Rembouskos et al 2003). Kod fetusa sa jednom umbilikalnom arterijom nadjeni broj slučajeva trizomije 21 se ne razlikuje značajno od broja procenjenog na osnovi starosti majke i fetalne NT. Jedna umbilikalna arterija povećava rizik od trizomije 18 sedam puta. Veliki deo fetusa sa trizomijom 21, međjutim, ima i druge anomalije koje se lako vide tokom ultrazvučnog pregleda u periodu 11–13⁺⁶ nedelja kao i tokom pregleda između 16–20 nedelja. Malo je verovatno, stoga, da izolovani nalaz jedne umbilikalne arterije treba da bude indikacija za kariotipizaciju.

Megacista

Fetalna mokraćna bešika može da se vidi tokom ultrazvučnog pregleda u oko 80% fetusa sa 11 nedelja gestacije i kod svih do 13 nedelja. U ovoj gestaciji dužina fetalne mokraćne bešike normalno je manja od 6 mm. Dijagnoza fetalne megaciste se u prvom trimestru postavlja ukoliko je uzdužni dijametar bešike 7 mm ili više, i ima incidencu od 1 na 1500 trudnoća (slika 3). Kada je uzdužni dijametar bešike između 7 i 15 mm, učestalost hromozomopatija, uglavnom trizomije 13 i 18 je oko 20%. Kod hromozomski normalnih fetusa do spontane rezolucije megaciste dolazi u oko 90% slučajeva (Liao et al 2003). Nasuprot tome, kod megacisti gde je dijametar bešike veći od 15 mm, učestalost hromozomopatija je oko 10%. Kod fetusa sa normalnim karitipom ovo stanje je uvek povezano sa progresivnom opstruktivnom uropatijom. Megacista je povezana sa povećanom NT, koja se vidja u



Slika 3. Ultrazvučna slika fetusa sa 12 nedelja sa megacistom.

oko 75% fetusa sa hromozomopatijama i oko 30% onih sa normalnim kariotipom. Nakon što se u obzir uzmu starost majke i fetalna NT, prisustvo megaciste povećava rizik za trizomiju 13 i 18 6,7 puta.

Omfalocela

Između 11–13⁺⁶ nedelja prevalenca omfalocelne (slika 4) je oko 1 u 1000, što je oko četiri puta više nego kod živorođene dece. Učestalost hromozomopatija, uglavnom trizomije 18, je oko 60%, u poredjenju sa oko 30% koliko se vidja sredinom trudnoće odnosno 15%, u novorođenačkom periodu. Rizik za trizomiju 18 povećava se sa starošću majke i, pošto je ova trizomija povezana sa visokom stopom intrauterine smrti, njena prevalenca se smanjuje sa odmicanjem gestacije. Nasuprot tome, stopa smrtnosti fetusa sa normalnim kariotipom i omfalocelom nije veća nego kod fetusa bez ove anomalije. Dakle, prevalenca omfalocelne i sa njom povezanog rizika od hromozomopatija povećava se sa starošću majke i smanjuje sa gestacijskom starošću (Snijders et al 1995).



Slika 4. Ultrazvučna slika fetusa sa 12 nedelja sa trizomijom 18, omfalocelom i povećanom debljinom nuchalne translucence.

Ciste horoidnog pleksusa, pijeletazije i hiperehogeni fokusi u srcu

Između 11 i 14 nedelja prevalenca cista horoidnog pleksusa, pijeletazija i hiperehogenih fokusa u srcu je 2,2%, 0,9% i 0,6% (Whitlow et al 1998). Preliminarni rezultati ukazuju na to da je, kao i u drugom trimestru, prevalenca ovih markera veća kod fetusa sa hromozomopatijama nego kod onih sa normalnim kariotipom. Izračunavanje faktora rizika, međutim, zahteva ispitivanje mnogo više fetusa sa hromozomopatijama u cilju određivanja prave prevalenca ovih markera.

Zapremina posteljice

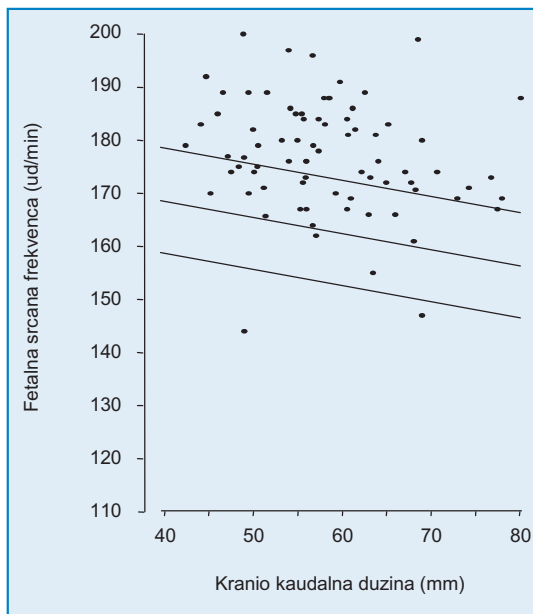
Zapremina posteljice, određena u periodu 11–13⁶ nedelja trodimenzionalnim ultrazvukom, povećava se sa povećanjem dužine teme-trtica. Kod fetusa sa trizomijom 21 zapremina posteljice ne razlikuje se značajno od one kod normalnih

fetusa, ali je kod trizomije 18 zapremina posteljice značajno smanjena.

Frekvencija srčanog rada

Kod normalnih trudnoća, srčana frekvencija povećava se od oko 100 otkucaja/min sa 5 nedelja na 170 otkucaja/min sa 10 nedelja a onda se smanjuje na 155 otkucaja/min do 14. nedelje. U periodu 10–13⁺⁶ nedelja, trizomija 13 i Turnerov sindrom povezani su sa tahikardijom, dok je kod trizomije 18 i triploidije prisutna bradikardija (Slika 5; Liao et al 2001).

Kod trizomije 21 postoji blago povećanje frekvencije srca. Određivanje frekvencije srčanog rada ne poboljšava skrining



Slika 5. Frekvencija srčanog rada kod fetusa sa trizomijom 13 u odnosu na referentne vrednosti prema odgovarajućoj CRL kod hromozomski normalnih fetusa (srednja, 95.-ta i 5.-ta percentila).

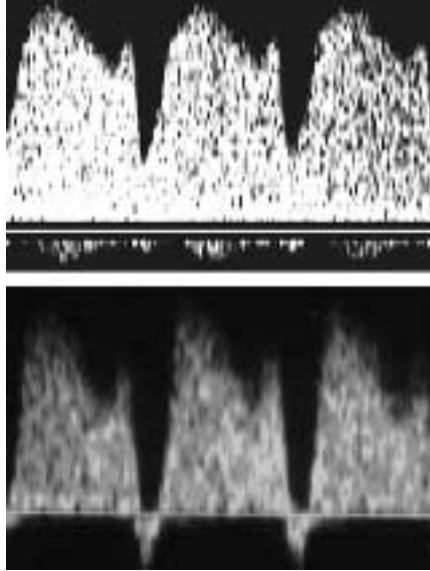
trizomije 21, ali je korisno u otkrivanju fetusa sa trizomijom 13.

Dopler duktus venozusa

Duktus venozus je jedinstveni šant koji usmerava dobro oksigenisanu krv iz umbilikalne vene u koronarnu i cerebralnu cirkulaciju, preko protoka kroz foramen ovale u levu pretkomoru. Protok kroz duktus ima karakterističan oblik talasa velike brzine tokom ventrikularne sistole (S-talas) i dijastole (D-talas) i pozitivan protok tokom atrijalne kontrakcije (a-talas). U drugom i trećem trimestru trudnoće u slučajevima insuficijencije srca vidi se patološki protok gde a talas nedostaje ili je obrnut.

U periodu 11–13⁺⁶ nedelja patološki protok kroz duktus venozus (slika 6) povezan je sa hromozomopatijama, anomalijama srca i lošim ishodom trudnoće (Matias et al 1998, Borrell et al 2003). Istraživanja specijalizovanih centara koja su obuhvatila više od 5000 trudnoća, uključujući i oko 280 fetusa sa trizomijom 21, pokazala su da u periodu 11–13⁺⁶ nedelja patološki protok kroz duktus venozus postoji u oko 80% slučajeva sa trizomijom 21 i oko 5% fetusa sa normalnim kariotipom (Nicolaidis 2004). Između povećane debljine NT i učestalosti patološkog protoka kroz duktus venozus ne postoji veza ili je ona veoma slaba. Ovi nalazi ukazuju na to da ispitivanje duktus venozusa može da se kombinuje sa određivanjem debljine NT u cilju povećanja efikasnosti ultrazvučnog skrininga za trizomiju 21.

Pregled duktus venozusa, međjutim, dugo traje i zahteva visoku obučenosť operatera i za sada nije sigurno da ovaj pregled može biti uvršten u rutinski ultrazvučni pregled u prvom trimestru. Mogao bi, međjutim, da se koristi u specijalističkim centrima u cilju re-evaluacije rizika kod



Slika 6. Protok kroz duktus venozus sa 12 nedelja gestacije – normalan talas (gornja slika) i patološki talas (donja slika).

pacijenata sa graničnim rezultatima nakon skrininga fetalnom NT i serumskog biohemijskog skrininga.

Patološki protok kroz duktus venozus I hromozomopatije

- U periodu između 11–13⁺⁶ nedelja patološki protok kroz duktus venozus nalazi se u oko 5% fetusa sa normalnim kariotipom i u oko 80% fetusa sa hromozomopatijama.
- Pregled duktus venozusa može se kombinovati sa merenjem debljine NT u cilju veće efikasnosti skrininga trizomije 21. Pregled protoka kroz duktus venozus zahteva vreme i veoma obučene operatore i za sada nije sigurno da li će ovaj pregled biti uvršten u rutinski ultrazvučni pregled u prvom trimestru, ali bi mogao da se koristi u specijalističkim centrima u cilju re-evaluacije rizika kod pacijenata sa graničnim rezultatima nakon skrininga fetalnom NT i serumskog biohemijskog skrininga.

Doppler protoci kroz druge krvne sudove

Uterine arterije

Dopler istraživanja uterinih arterija u periodu 10–13⁺⁶ nedelja nisu pokazala da postoji značajna razlika u indeksu pulsabilnosti kod fetusa sa normalnim i patološkim kariotipom. Samim tim, visoka stopa intrauterine smrti i zastoja u rastu kod hromozomopatija verovatno nisu rezultat poremećene placentacije u prvom trimestru trudnoće.

Umbilikalna arterija

Dopler umbilikalne arterije nije koristan u skriningu trizomije 21. Kod trizomije 18, međutim, povećana je impedanca protoka i u oko 20% slučajeva postoji persistentni obrnuti protok na kraju dijastolne (REDF).

Umbilikalna vena

U drugom i trećem trimestru, pulsabilni protok kroz umbilikalnu venu je kasni i veoma loši prognostički pokazatelj stanja fetusa. U periodu 11–13⁺⁶ nedelja pulsabilni protok kroz umbilikalnu venu postoji u oko 25% fetusa sa normalnim kariotipom i oko 90% fetusa sa trizomijom 18 ili 13. Kod fetusa sa trizomijom 21, međutim, prevalenca pulsabilnog protoka kroz umbilikalnu venu ne razlikuje se značajno od one kod fetusa sa normalnim kariotipom.

Jugularna vena i karotidna arterija

Nema značajne veze između pulsabilnog indeksa protoka kroz jugularnu venu i karotidnu arteriju i debljine NT, kao ni značajne razlike između ovih vrednosti kod fetusa sa normalnim i patološkim kariotipom.

ULTRAZVUČNI PREGLED U DRUGOM TRIMESTRU

Na ultrazvučnom pregledu u drugom trimestru, kao i na pregledu u prvom, svaka hromozomopatija ima svoje karakteristične anomalije (Tabela 1, Snijders and Nicolaides 1996, Nicolaides et al 1992). Zbog toga je uputno da se, kada se anomaija/marker vide na rutinskom ultrazvučnom pregledu, pažljivo i detaljno fetus pregleda da bi se utvrdilo da li postoje druge anomalije karakteristične za hromozomopatiju za koju se zna da je povezana sa nadjenim markerom. U slučaju da se nadju dodatne anomalije, rizik se dramatično povećava. U slučaju očigledno izolovanog defekta, odluka

Tabela 1. Česte hromozomopatije kod fetusa sa ultrazvučnim anomalijama.

	Trizomija 21	Trizomija 18	Trizomija 13	Triploidija	Tarner
Ventrikulomegalija	+	+	+	+	
Holoprozenkefalija			+		
Ciste horoidnog pleksusa		+			
Dendi Voker kompleks		+	+		
Rascep usana/nepca		+	+		
Mikrognatija		+		+	
Hipoplazija nosa	+				
Nuhalni edem	+	+	+		
Cistični higrom					+
Dijafragmalna hernija		+	+		
Srčani defekti	+	+	+	+	+
Omfalocela		+	+		
Duodenalna atrezija	+				
Ezofagealna atrezija	+	+			
Bubrežne anomalije	+	+	+	+	+
Kratki ekstremiteti	+	+		+	+
Klinodaktilija	+				
Prsti koji se preklapaju		+	+		
Sindaktilija				+	
Talipes		+	+	+	
Zastoj u rastu		+		+	+

da li je potrebno uraditi invazivnu intervenciju zavisi od vrste defekta.

Ultrazvučni pregled u drugom trimestru: fenotip hromozomopatija

- Trizomija 21 povezana je sa hipoplazijom nosa, povećanom debljinom vratnog nabora, anomalijama srca, intrakardijalnim hiperehogenim fokusima, duodenalnom atrezijom i hiperehogenim crevima, blagom hidronefrozom, skraćanjem femura i još više humerusa, razmakom između palca i ostatka prstiju na stopalu, klinodaktilijom ili hipoplazijom srednje falange petog prsta.
- Trizomija 18 povezana je sa lobanjom u obliku jagode, cistama horoidnog plekusa, agenezijom korpus kalozuma, uvećanom cisternom magnom, rascepima nepca i usana, mikrognatijom, nuhalnim edemom, defektima srca, dijafragmalnom hernijom, ezofagealnom atrezijom, omfalocelom, obično sa samo crevima u kesi, jednom umbilikalnom arterijom, defektima bubrega, ehogenim crevima, mijelomeningocelom, zastojem u rastu i skraćanjem udova, radijalnom aplazijom, prstima koji se preklapaju i talipesom ili "planinarskom petom".
- Trizomija 13 povezana je sa holoprozenkefalijom, mikrokefalijom, anomalijama lica, srca i uvećanim i hiperehogenim bubrezima, omfalocelom i postaksijalnom polidaktilijom.
- Triploidija kod koje je dodatni set hromozomoma dobijen od oca povezana je sa molarnom posteljicom i trudnoća retko predje 20 nedelja gestacije. Kada postoji dupli set hromozoma nasledjen od majke, trudnoća se može razviti do trećeg trimestra. Posteljica je normalne konzistencije ali je tanka, a kod fetusa se javlja težak asimetrični zastoj u rastu. Često se vidi blaga ventrikulomegalija, mijelomeningokela, sindaktilija i deformiteti palca na nozi ("stoperski palac").
- Turnerov sindrom je povezan sa velikim nuhalnim cističnim higromom, generalizovanim edemom, blagom pleuralnom efuzijom i ascitesom, anomalijama srca i potkovčastim bubrezima na koje se posumnja ultrazvučno vidjenom bilateralnom hidronefrozom.

Ventrikulomegalija

Prevalenca ventrikulomegalije na rođenju je oko 1 na 1000. Uzroci poremećaja obuhvataju hromozomopatije i genopatije, moždano krvarenje ili infekciju, ali u mnogo slučajeva etiologija se nikada ne sazna. Ukupna prevalenca hromozomopatija kod fetalne ventrikulomegalije je oko 10% a najčešće hromozomopatije se trizomija 21, 18, 13 i triploidija. Prevalenca hromozomopatija je viša u onim slučajevima sa blagom ili umerenom promenom nego kod onih sa teškom ventrikulomegalijom.

Holoprozenkefalija

Prevalenca holoprozenkefalije na rođenju je oko 1 na 10.000. Mada je u mnogim slučajevima uzrok hromozomopatija ili genopatija, u većini slučajeva etiologija je nepoznata. Ukupna prevalenca hromozomopatija kod holoprozenkefalije je oko 30% a najčešće su trizomija 13 i 18. Holoprozenkefalija je često povezana sa širokim spektrom anomalija srednjeg dela lica, ali je učestalost hromozomopatija povećana samo kod fetusa sa holoprozenkefalijom i ektrafacijalnim defektima, a ne i kod onih gde je holoprozenkefalija ili izolovana ili udružena samo sa defektima lica.

Ciste horoidnog pleksusa

Ciste horoidnog pleksusa nalaze se u oko 2% fetuses u periodu 16–24 nedelja gestacije ali u više od 95% slučajeva nestanu do 28 nedelja i nemaju nikakav patološki značaj. Postoji veza između cista horoidnog pleksusa i hromozomopatija, posebno trizomije 18. Velika većina fetusa sa trizomijom 18, međutim, ima i mnogobrojne druge anomalije i zato bi nalaz cista horoidnog pleksusa trebalo da stimuliše operatora

da traži druge karakteristike trizomije 18. Ukoliko su ciste očigledno izolovane, rizik za trizomiju 18 je samo granično povećan.

Dendi-Voker kompleks

Ovaj entitet odnosi se na spektar anomalija cerebelarnog vermisa, cističnu dilataciju četvrte moždane komore i uvećanje cisterne magne. Stanje se klasifikuje kao Dendi Voker malformacija (kompletna ili delimična ageneza cerebelarnog vermisa i uvećana zadnja lobanjska jama), Dendi-Voker varijanta (delimična ageneza cerebelarnog vermisa bez uvećanja zadnje lobanjske jame) i mega cisterna magna (normalan vermis i četvrta komora). Prevalenca Dendi Voker malformacije na rodjenju je 1 na 30000. U uzroke spadaju hromozomopatije, više od 50 genetskih sindroma, kongenitalne infekcije ili teratogeni kao što su varfarin, ali može biti i izolovan nalaz. Ukupna prevalenca hromozomopatija je oko 40%, i to su obično trizomija 18, 13 ili triploidija.

Rascepi nepca i/ili usana

Rascepi usana i/ili nepca se nalaze u oko 1 na 800 živorođenih i u etiološke faktore spadaju i genetski i faktori okoline. U postnatalnom životu se hromozomopatije nalaze u manje od 1% dece sa rascepima usana i nepca. U prenatalnim serijama, međutim, prevalenca je oko 20%, a najčešće su u pitanju trizomija 13 i 18. Ova diskrepanca je rezultat toga što su kod prenatalnih istraživanja ispitivane populacije preselektirane i obuhvataju i mnogo fetusa sa multiplim drugim anomalijama.

Mikrognatija

Prevalenca mikrognatija na rodjenju je oko 1 na 1000. Ovo je nespecifični nalaz kod mnogih genetskih sindroma

i hromozomopatija, uglavnom trizomije 18 i triploidije. U dva istraživanja koja su se bavila fetalnom mikrognatijom, prevalenca hromozomopatija bila je oko 60% ali su svi fetusi imali i dodatne malformacije i/ili zastoj u rastu.

Hipoplazija nosa

Ultrazvučna istraživanja u periodu 15–24 nedelja gestacije pokazala su da oko 65% fetusa sa trizomijom 21 imaju hipoplaziju nosne kosti, definisanu ili kao nosnu kost koja nije vidljiva, ili da je 2,5 mm i kraća (Sonek and Nicolaides 2002, Cicero et al 2003). Kod fetusa sa normalnim kariotipom, prevalenca hipoplazije nosne kosti povezana se sa etničkim poreklom majke, i nalazi se u manje od 1% belkinja, odnosno čak do 10% crnkinja. Prerano je odredjivati tačne stope detekcije koje se mogu postići tokom drugog trimestra kombinacijom starosti majke, biohemijskog skrininga i ultrazvučnog pregleda nosne kosti i drugih ultrazvučnih markera. Ipak, na bazi trenutno dostupnih podataka, hipoplazija nosa deluje kao najsenzitivniji i najspecifičniji marker trizomije 21 u drugom trimestru.

Dijafragmalna hernija

Prevalenca dijafragmalne hernije na rođenju je oko 1 na 4000 i ovo stanje je obično sporadično. Prevalenca hromozomopatija, uglavnom trizomije 18, je oko 20%.

Anomalije srca

Anomalije srca i velikih krvnih sudova nalaze se u 4–7 na 1000 živorodjene i u oko 30 na 1000 mrtvordjene dece. Etiologija anomalija srca je heterogena i verovatno zavisi od prepliatnja multiplih genetskih i faktora okoline. Anomalije srca nalaze se u više od 90% fetusa sa trizomijom

18 ili 13, i u 40% onih sa trizomijom 21 i Turnerovim sindromom. Prenatalna istraživanja anomalija srca koje se mogu dijagnostikovati ultrazvukom pokazala su da se hromozomopatije nalaze u oko 25% slučajeva.

Omfalocela

Prevalenca omfalocеле na rodjenju je oko 1 na 4000. Stanje je obično sporadično ali nekada može postojati i genetski sindrom. Hromozomopatije, uglavnom trizomije 18 i 13, nalaze se u oko 30% slučajeva sredinom trudnoće i u 15% novorođene dece. Prevalenca hromozomopatija je četiri puta veća kada se u vreći omfalocеле nalaze samo creva nego kada se nalazi i jetra

Ezofagealna atrezija

Prevalenca ezofagealne atrezije na rodjenju je oko 1 na 3000. U 90% slučajeva postoji traheoezofagealna fistula, stanje je sporadično. Hromozomopatije se nalaze u oko 3–4% novorođjenčadi sa ovom anomalijom. Prenatalno se hromozomopatije, i to uglavnom trizomija 18, nalaze u oko 20% slučajeva.

Duodenalna atrezija

Prevalenca duodenalne atrezije ili stenozе je na rodjenju oko 1 na 5000. U većini slučajeva ovo stanje je sporadično, mada se kod nekih radi o autozomno recesivnom tipu nasledjivanja. Trizomija 21 nalazi se u oko 40% slučajeva.

Anomalije urinarnog trakta

Prenatalna istraživanja pokazala su da su anomalije urinarnog trakta česte kod mnogih hromozomopatija. Rizik za

hromozomopatije podjednak je kod unilateralnih ili bilateralnih stanja, različitih vrsta bubrežnih anomalija, uretralnih ili ureteralnih opstrukcija, oligohidramniona ili normalne količine plodove vode. Prevalenca hromozomopatija, međutim, duplo je veća kod devojčica nego kod dečaka. Vrsta hromozomopatije i samim tim pridruženih anomalija, zavisi od vrste bubrežnih anomalija. Tako je kod blage hidronefroze, najčešća hromozomopatija trizomija 21, dok su kod umerene/teške hidronefroze, multicističnih bubrega ili renalne ageneze najčešći defekti trizomije 18 i 13.

Anomalije ekstremiteta

Trizomije 21, 18, triploidija i Turnerov sindrom povezane su sa relativnim skraćanjem dugih kostiju. Sindaktilija je povezana sa triploidijom, klinodaktilija i razmak između palca i ostalih prstiju na stopalima sa trizomijom 21, polidaktilija sa trizomijom 13, prsti koji se preklapaju, "planinarska peta" i talipes sa trizomijom 18.

Zastoj u rastu fetusa

Niska porodajna težina je česta karakteristika mnogih hromozomopatija, ali je prevalenca hromozomopatija kod novorođenčadi malih za gestacijsku dob svega oko 1%. Podaci postnatalnih istraživanja, međutim, potcenjuju vezu između hromozomopatija i zastoja u rastu jer se mnoge trudnoće sa hromozomopatijama završe spontanim pobačajem ili intrauterinom smrću. Najčešće hromozomopatije povezane sa zastojem u rastu su triploidija i trizomija 18.

Najviša prevalenca hromozomopatija nalazi se u onim slučajevima gde, sem zastoja u rastu postoje i fetalne

strukturalne anomalije, količina plodove vode je normalna ili povećana, i u grupi sa normalnim izgledom Dopler talasa protoka kroz uterine i umbilikalne arterije. Zastoj u rastu koji je rezultat hromozomopatija zato je drugačiji od zastoja u rastu zbog insuficijencije posteljice, koji karakterišu smanjenje količine plodove vode, povećan otpor protoka kroz uterine i umbilikalne arterije sa redistribucijom fetalne cirkulacije.

Major anomalije

Ukoliko se na ultrazvučnom pregledu u drugom trimestru vide teške anomalije, roditeljima je potrebno ponuditi kariotipizaciju fetusa, čak i ako su anomalije izolovani. Prevalenca ovakvih anomalija je mala i zbog toga troškovi ovakvog pristupa nisu veliki.

Ukoliko su anomalije letalne ili su povezane sa teškim hendikepom, kao što je holoprozenkefalija, kariotipizacija fetusa je samo jedan deo niza ispitivanja koje je potrebno uraditi u cilju utvrđivanja mogućeg uzroka i samim tim rizika od ponavljanja.

Ukoliko je anomalija potencijalno popravljiva intrauterinom ili postnatalnom hirurškom intervencijom, kao što je dijafragmalna hernija, logično je isključiti hromozomopatije, posebno zbog toga što su kod mnogih ovakvih anomalija česte trizomija 18 ili 13.

Minor anomalije ili "blagi" markeri

«Minor» fetane anomalije ili "blagi" markeri su česti i obično nisu povezani sa hendikepom, sem ukoliko ne

postoji i hromozomopatija. Rutinsko kariotipiziranje svih trudnoća sa ovim markerima nosilo bi mnoge probleme, kako zbog broja pobačaja, tako i zbog cene intervencija. Savetovanje je bolje bazirati na individualno procenjenom riziku od hromozomopatija, nego na arbitrarnom savetu da se kariotipizacija savetuje zbog “visokog” rizika.

Procenjeni rizik se može izvesti množenjem osnovnog rizika (baziranog na starosti majke, gestacijskoj starosti, podacima o prethodnim trudnoćama i, tamo gde ih ima, rezultatima prethodnog skrininga pomoću debljine NT i/ili biohemij-skim skriningom u tekućoj trudnoći) faktorom rizika za određenu anomaliju ili marker.

Najbliže procene pozitivnog i negativnog faktora rizika za najčešće markere trizomije 21 prikazane su na tabeli 2 (Nyberg et al 2001; Bromley et al 2002, Nicolaidis 2003). Veliki ili mali defekti nalaze se u oko 75% fetusa sa trizomijom 21 i kod oko 10–15% fetusa sa normalnim kariotipom. Na bazi ovih podataka faktor rizika za trizomiju 21 u slučaju da nema vidljivih defekata ili markera je 0.30. Kod svakog slučaja se faktor rizika izvede tako što se prevalenca datog markera u trudnoćama sa trizomijom 21 podeli sa prevalencom u trudnoćama sa fetusima normalnog kariotipa. Na primer, hiperehogeni fokus u srcu nalazi se u 28,2% fetusa sa trizomijom 21 i 4,4% fetusa sa normalnim kariotipom što daje pozitivni faktor rizika od 6.41 (28,2/4,4) i negativni faktor od 0,75 (71,8/95,6). Samim tim, nalaz hiperehogenog fokusa povećava početni rizik za faktor 6,41, ali u isto vreme, ukoliko se ovaj marker ne nadje, smanjenje rizika je za 25%.

Ista logika se može primeniti za šest markera u tabeli 2. Tako je početni rizik kod dvadesetpetogodišnje žene na ultrazvučnom pregledu sa 20 nedelja oko 1/1000. Ukoliko

Tabela 2. Prevalenca velikih i malih anomalija ili markera na ultrazvučnom pregledu u drugom trimestru kod fetusa sa trizomijom 21 i sa normalnim kariotipom u kombinovanim podacima dve velike serije (Nyberg et al 2001; Bromley et al 2002). Za svaki marker se mogu izračunati pozitivni i negativni faktori rizika (sa 95% intervalom poverenja). U poslednjoj koloni je faktor rizika za izolovani marker.

UZ marker	Trizomija 21	Normalan kariotip	pozitivni faktor rizika (LR)	Negativni faktor rizika (LR)	LR za izolovan marker
Nuhalni nabor	107/319 (33,5%)	59/9331 (0,6%)	53,05 (39,37–71,26)	0,67 (0,61–0,72)	9,8
Kratak humerus	102/305 (33,4%)	136/9254 (1,5%)	22,76 (18,04–28,56)	0,68 (0,62–0,73)	4,1
Kratak femur	132/319 (41,4%)	486/9331 (5,2%)	7,94 (6,77–9,25)	0,62 (0,56–0,67)	1,6
Hidronefroza	56/319 (17,6%)	242/9331 (2,6%)	6,77 (5,16–8,80)	0,85 (0,78–0,92)	1,0
Ehogeni fokus u srcu	75/266 (28,2%)	401/9119 (4,4%)	6,41 (5,15–7,90)	0,75 (0,69–0,80)	1,1
Ehogena creva	39/293 (13,3%)	58/9227 (0,6%)	21,17 (14,34–31,06)	0,87 (0,83–0,91)	3,0
Major defekt	75/350 (21,4%)	61/9384 (0,65%)	32,96 (23,90–43,28)	0,79 (0,74–0,83)	5,2

LR = Likelihood ratio (faktor rizika)

se na ultrazvučnom pregledu vidi hiperehogeni fokus u srcu, a nuhalni nabor nije zabeležen, humerus i femur nisu kratki i nema hidronefroze, hiperehogenih creva ili nekog major defekta, kombinovani faktor rizika bi trebalo da bude 1,1 ($6,41 \times 0,67 \times 0,68 \times 0,62 \times 0,85 \times 0,87 \times 0,79$) i sami tim njen rizik ostaje oko 1 u 1000. Isto važi i ukoliko je jedini patološki nalaz blaga hidronefroza (faktor rizika 1). Nasuprot tome, ukoliko se vidi da fetus ima i hiperehogeni fokus u srcu i blagu hidronefrozu, ali ne i neka drugu anomaliju, kombinovani faktor rizika bi bio 8,42 ($6,41 \times 6,77 \times 0,67 \times 0,68 \times 0,62 \times 0,87 \times 0,79$) i samim tim se rizik povećava sa 1 u 1000 na 1 u 119.

Nema podataka o međusobnom odnosu ovih ultrazvučnih markera u drugom trimestru i debljine NT ili biohemijskog skrininga sa slobodnim β -hCG ili PAPP-A u periodu 11–13⁺⁶ nedelja. Nema fiziološkog osnova, međjutim, za njihovo preklapanje i zato se može pretpostaviti da su međusobno nezavisni. Tako je logično, pri određivanju rizika kod trudnoće sa markerom, uzeti u obzir rezultate prethodnih testova skrininga. Na primer, kod tridesetdvogodišnje žene trudne 20 nedelja (početni rizik 1 u 559), kojoj je na UZ merenju debljine NT u periodu 11–13⁺⁶ nedelja rizik smanjen sedam puta (na 1 u 3913), nakon što se na UZ pregledu sa 20 nedelja dijagnostikuje izolovani nalaz hiperehogenih creva, rizik se povećava množenjem faktorom 3 i postaje 1 u 1304. Za isti ultrazvučni nalaz u situaciji kada nema prethodnog NT skrininga, rizik bi se povećao sa 1 u 559 na 1 u 186.

Postoje neki izuzeci od ovog procesa sekvencijalnog skrininga, koji podrazumevaju nezavisnost između nalaza različitih rezultata skrininga. Nalaz nuhalnog edema ili defekta srca u drugom trimestru ne može da se posmatra nezavisno od NT skrininga u periodu između 11–13⁺⁶ nedelja.

BIBLIOGRAFIJA

- Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2003;23:921–6.
- Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002;21:1087–96.
- Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665–7.
- Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003; 23:306–10.
- Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15–22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:15–8.
- Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11–14 weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:218–23.
- Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaides KH. Maxillary length at 11–14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:19–22.
- Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259–62.
- Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg* 2001;12:373–9.
- Liao AW, Sniijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaides KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:610–3.
- Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10–14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338–41.
- Longo D, DeFigueiredo D, Cicero S, Sacchini C, Nicolaides KH. Femur and humerus length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:143–7.
- Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 11–14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;2:380–4.

Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM. Crown rump length in chromosomally abnormal fetuses. In Nicolaides KH (Ed) *The 11–14-week scan-The diagnosis of fetal abnormalities*. New York: Parthenon Publishing, 1996, pp31–3.

Nicolaides KH, Snijders RJM, Gosden RJM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992;340:704–7.

Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:313–21.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45–67.

Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001;20:1053–63.

Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH. Single Umbilical Artery at 11–14 weeks: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:567–70.

Sacchini C, El-Sheikhah A, Cicero S, Rembouskos G, Nicolaides KH. Ear length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:460–3.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11–14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569–74.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109–13.

Sonek J, Nicolaides KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:139–41.

Whitlow BJ, Lazanakis ML, Kadir RA, Chatzipapas I, Economides DL. The significance of choroid plexus cysts, echogenic heart foci and renal pyelectasis in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:385–90.

3

POVEĆANA NUHALNA TRANSLUCENCA I NORMALAN KARIOTIP

Povećana debljina NT čest je fenotipski nalaz trizomije 21 i drugih hromozomopatija, ali je povezana i sa smrću fetusa i širokim spektrom fetalnih malformacija, deformacija, disgeneza i genetskih sindroma. Ovo poglavlje analizira ishode fetusa sa normalnim kariotipom i povećanom NT. Na bazi ovih podataka moguće je proceniti, za svaku NT grupu, šanse za intrauterino preživljavanje i rođenje zdravog deteta bez velikih anomalija. Ovi podaci su korisni za savetovanje roditelja kod čijih je fetusa pronadjena povećana debljina NT kao i za planiranje daljih pretraga.

Kod normalnih fetusa debljina NT povećava se sa fetalnom dužinom teme-trtica (crown-rump length – CRL). Medijana i 95. percentila za NT pri CRL od 45 mm su 1,2 i 2,1 mm, a odgovarajuće vrednosti za CRL od 84 mm su 1,9 i 2,7 mm (Snijders et al 1998), a 99. percentila se ne menja značajno sa CRL i iznosi oko 3,5 mm. Uvećana NT odnosi se na meru iznad 95. percentile i ovaj termin se koristi bez obzira na to da li je nakupina tečnosti septirana ili ne, niti da li je ograničena na vrat ili je obuhvaćen ceo fetus. Nakon 14. nedelje povećana NT obično nestane, ali u nekim slučajevima može da se razvije u nuhalni edem ili cistični hirgom.

Tabela 1. Odnos između debljine nuhalne translucence i prevalencije hromozomopatija, pobačaja ili fetalne smrti i teških fetalnih anomalija. U posljednjoj koloni je procijenjena prevalencija rođenja zdravog deteta bez velikih anomalija.

Nuhalna translucenca	Hromozomopatije	Normalan kariotip		Živi i zdravi
		Fetalna smrt	Velike fetalne anomalije	
< 95. percentile	0,2%	1,3%	1,6%	97%
95.–99. percentila	3,7%	1,3%	2,5%	93%
3,5–4,4 mm	21,1%	2,7%	10,0%	70%
4,5–5,4 mm	33,3%	3,4%	18,5%	50%
5,5–6,4 mm	50,5%	10,1%	24,2%	30%
≥ 6,5 mm	64,5%	19,0%	46,2%	15%

ISHOD TRUDNOĆA SA FETUSIMA SA POVEĆANOM NUHALNOM TRANSLUCENCOM

Veza debljine NT i prevalencije hromozomopatija, pobačaja ili fetalne smrti i velikih fetalnih anomalija sumarno je prikazana u tabeli 1 (Souka et al 2004).

Hromozomopatije

Prevalencija hromozomopatija povećava se eksponencijalno sa debljinom debljine NT (tabela 1; Snijders et al 1998). U grupi sa hromozomopatijama, oko 50% fetusa ima trizomiju 21, 25% ima trizomiju 18 ili 13, 10% ima Turnerov sindrom, 5% ima triploidiju i 10% ima druge hromozomopatije.

Fetalna smrt

Kod fetusa sa normalnim kariotipom, prevalencija fetalne smrti povećava se eksponencijalno sa debljinom NT od 1,3% kod

onih sa NT između 95. i 99. na oko 20% za NT od 6,5 mm ili više (Tabela 1; Souka et al 2001, Michailidis and Economides 2001). Većina intrauterinih smrti događa se do 20. nedelje i kod njih uglavnom dolje do progresije od povećane NT do teškog hidropsa.

Fetalne anomalije

Većina fetalnih anomalija definišu se kao stanja kod kojih je potrebno medikamentozno i/ili hirurško lečenje ili stanja sa mentalnim hendikepom. Nekoliko studija je pokazalo da je povećana fetalna NT povezana sa visokom prevalencijom teških fetalnih anomalija. U udruženim podacima 28 istraživanja koja su obuhvatila ukupno 6153 fetusa sa normalnim kariotipom i povećanom NT, prevalencija velikih anomalija bila je 7,3% (Souka et al 2004). Postojale su, međutim, velike razlike između istraživanja u prevalenciji velikih anomalija, koje su se kretale od 3% do 50%, zbog razlike u definisanju minimalne patološke debljine NT, koja se kretala od 2 mm do 5 mm.

Prevalencija velikih fetalnih anomalija kod fetusa sa normalnim kariotipom povećava se sa debljinom NT, sa 1,6% kod onih sa NT ispod 95. percentile na 2,5% za NT između 95. i 99. percentile a nakon toga eksponencijalno na oko 45% za NT od 6,5 mm ili više (Tabela 1; Souka et al 2001, Michailidis and Economides 2001).

Zaostajanje u razvoju

Ispitivanja koja su se bavila dugoročnim ispraćenjem hromozomski i anatomski normalnih fetusa sa povećanom NT pokazala su da je prevalencija zaostajanja u razvoju oko

2–4% (Souka et al 2004). Teško je proceniti, međutim, pravi značaj ovih nalaza jer je samo jedna od studija imala kontrolnu grupu za poredjenje. Brady et al (1998), objavili su kliničku studiju praćenja 89 dece koja su tokom fetalnog života imala NT od 3,5 mm i više i 302 dece čiji je NT bio manji od 3,5 mm. Zaostajanje u postizanju određenih razvojnih faza zabeleženo je kod po jednog deteta u svakoj grupi.

ANOMALIJE POVEZANE SA POVEĆANOM NUHALNOM TRANSLUCENCOM

Kod fetusa sa povećanom NT zabeležen je širok spektar anomalija koje su sumarno prikazane u tabeli 2.

Uočena prevalenca za neke od anomalija kao što su anenkefalija, holoprozenkefalija, gastrošiza, bubrežne anomalije i spina bifida ne moraju se razlikovati od prevalence u opštoj populaciji. Međutim, prevalenca teških srčanih mana, dijafragmalne hernije, omfalocele, “body stalk” anomalije, skeletnih anomalija i određenih genetskih sindroma kao što su kongenitalna adrenalna hiperplazija, sindrom fetalne deformacione akinezije, Nunanov sindrom, Smit-Lemli-Opicov sindrom i spinalna muskularna atrofija su značajno češći nego u opštoj populaciji, te je stoga verovatno da postoji prava veza između ovih anomalija i povećane NT.

Srčani defekti

Postoji jaka veza između povećane NT i srčanih defekata i kod fetusa sa hromozomopatijama i kod onih sa normalnim kariotipom (Hyett et al 1997, 1999). Objavljeno je osam ispitivanja koja su se bavila efikasnošću skrininga debljinom

Tabela 2. Anomalije kod fetusa sa povećanom debljinom nihalne translucence.

Defekt centralnog nervnog sistema	Gastrointestinalni defekt	Fetalna anemija
Akranija / ankefalija	Kronova bolest	Blakfan Dajmond anemija
Ageneza korpus kalozuma	Duodenalna atrezija	Kongenitalna eritropoetična porfirija
Kraniosinostoza	Ezofagealna atrezija	Dizeritropoetična anemija
Dendi Voker malformacija	Opstrukcija tankog creva	Fankonijeva anemija
Dijastematomijelija		Infekcija Parvovirus B19
Encefalocela	Genitourinarni defekt	Talasaemija- α
Faulerov sindrom	Nediferencirane genitalije	
Holoprozenkefalija	Kongenitalna adrenalna hiperplazija	Neuromuskularni defekt
Hidroletalus sindrom	Kongenitalni nefrotski sindrom	Sindrom fetalne deformacione akinezije
Inienkefalija	Hidronefroza	Miotonička distrofija
Žuberov sindrom	Hipospadija	Spinalna mišićna atrofija
Makrokefalija	Infantilni policistični bubrezi	
Mikrokefalija	Mekel-Gruberov sindrom	Metabolički defekt
Spina bifida	Megacista	Bekvit-Videmanov sindrom
Trigonokefalija C	Multicistični displastični bubrezi	GM1 gangliosidoza
Ventrikulomegalija	Renalna ageneza	Deficit dugog lanca 3-hydroxyacyl-koenzim A dehidrogenaze
		Mukopoisaharidoza tip VII
Defekt lica	Skeletni defekt	Smit-Lemli-Opic sindrom
Agnatija/mikrognatija	Ahondrogeneza	Vitamin D rezistentni rahitis
Rascep usana/nepca	Ahondroplazija	Celvegerov sindrom
Mikroftalmija	Asfiktična torakalna distrofija	
Tričer Kolins sindrom	Blomstrand osteohondrodizplazija	Drugi defekti
	Kampomelični patuljasti rast	«Body stalk» anomalija
Defekt vrata	Kleidokranijalna displazija	Brahman-de Lange sindrom
Cistični higrom	Hipohondroplazija	CHARGE sindrom
Vratni lipom	Hipofosfatazija	Deficit imunog sistema
	Žarko Levin sindrom	Kongenitalni limfedem
Srčani defekt	Kifoskolioza	EEC sindrom
Di Džordžov sindrom	Defekt skraćanja ekstremiteta	Neonatalna mioklona encefalopatija
	Nans-Svini sindrom	Nunanov sindrom
Defekt pluća	Osteogenesis imperfecta	Perlmanov sindrom
Cistična adenomaidna malformacija	Robertsov sindrom	Stiklerov sindrom
Dijafragmalna hernija	Robinov sindrom	Neodredjen sindrom
Frinov sindrom	Sindrom kratko rebro/polidaktilija	Teško zaostajanjeu razvoju
	Sirenomelija	
Defekt prednjeg trbušnog zida	Talipes equinovarus	
Kloakalna ekstrofija	Tanatorički patuljasti rast	
Omfalocela	VACTER sindrom	
Gastrošiza		

NT u detekciji srčanih defekata (Souka et al 2004). Pregledano je ukupno 67256 trudnoća, a prevalenca teških srčanih defekata je bila 2,4 na 1000. Za lažnu pozitivnu stopu od 4,9%, stopa detekcije srčanih defekata je 37,5%.

Metaanaliza skrining studija pokazala je da su stope detekcije između 37% i 31% za granične vrednosti NT na 95. i 99. percentili (Makrydimas et al 2003). Kod fetusa sa normalnim kariotipom, prevalenca teških srčanih mana povećava se eksponencijalno sa debljinom NT od 1,6 na 1000 kod onih kod kojih je NT ispod 95. percentile na oko 1% za NT od 2,5–3,4 mm, 3% za NT od 3,5–4,4 mm, 7% za NT od 4,5–5,4 mm, 20% za NT od 5,5–6,4 mm i 30% za NT od 6,5 mm ili više (Souka et al 2004).

Kliničko značenje ovih nalaza je da povećana NT predstavlja indijaciju za specijalističku fetalnu ehokardiografiju. Ukupna prevalenca velikih srčanih defekata u takvoj grupi fetusa (1–2%) slična je prevalenci u trudnoćama sa dijabetesom majke ili sa prethodnim detetom sa srčanom manom, koje su opšte prihvaćene indikacije za fetalnu ehokardiografiju.

Ukoliko se kao indikacija za specijalističku fetalnu ehokardiografiju uzme granična vrednost debljine nuhalne translucence iznad 95. percentile, verovatno je da za sada nema dovoljno mogućnosti da se zadovolji potencijalni rast broja pacijenata. Nasuprot tome, granična vrednost od 99. percentile dovela bi samo malim povećanjem opterećenja a u ovoj populaciji prevalenca teških srčanih defekata bila bi veoma visoka.

Pacijenti kod kojih se tokom NT pregleda utvrdi visok rizik za postojanje srčanih defekata ne treba da čekaju do 20. nedelje za specijalističku fetalnu ehokardiografiju. Napredak rezolucije ultrazvučnih mašina omogućio je detaljan ultrazvučni pregled srca u prvom trimestru trudnoće. Detaljan

pregled specijaliste počev od 13. nedelje može uspešno razuveriti većinu roditelja da nema teškog srčanog defekta. U slučajevima sa teškim defektom rani ultrazvučni pregled može ili dovesti do tačne dijagnoze ili bar skrenuti pažnju na problem tako da se kasnije uraditi kontrolni pregled.

Najbolja strategija za skrining velikih srčanih anomalija je da se kod pacijenata sa povećanom NT u periodu 11–13⁺⁶ uradi specijalistička fetalna ehokardiografija, kao i kod onih kod kojih postoji patološki izgled «čtetvorošupljinskog» preseka srca u drugom trimestru. Ove dve indikacije su komplementarne. Teški defekti kao što su tetralogija Fallot, transpozicija velikih krvnih sudova ili koarktacija aorte retko se otkrivaju tokom rutinskom pregleda «čtetvorošupljinskog» preseka srca. Kod velikog broja ovih anomalija, medjutim, postoji povećana NT.

“Body stalk” anomalija

Ova letalna, sporadična anomalija nalazi se u oko 1 na 10000 fetusa u periodu 10–13⁺⁶ nedelja. Na ultrazvučnom pregledu vidi se veliki defekt prednjeg trbušnog zida, teška kifoskolioza i kratka pupčana vrpca sa jednom arterijom (Daskalakis et al 1997). Gornja polovina fetalnog tela vidi se u amnionskoj duplji, dok je donji deo u celomskom prostoru, što ukazuje na to da je mogući uzrok ovog sindroma rano prskanje plodovih ovojaka pre obliteriranja celomske šupljine. Mada je fetalna NT povećana u oko 85% slučajeva, kariotip je obično normalan.

Dijafragmalna hernija

Povećana debljina NT prisutna je u oko 40% fetusa sa dijafragmalnom hernijom – više od 80% onih kod kojih

če doći do neonatalne smrti zbog plućne hipoplazije kao i oko 20% onih koji će preživeti (Sebire et al 1997). Moguće je da kod fetusa sa dijafragmalnom hernijom i povećanom NT dolazi do intratorakalne hernijacije trbušnog sadržaja u prvom trimestru i sledstvene produžene kompresije pluća što dovodi do plućne hipoplazije. U slučajevima gde dijafragmalna hernija ima dobru prognozu, moguće je da je intratorakalna hernijacija trbušnog sadržaja odložena do drugog ili trećeg trimestra trudnoće.

Omfalocela

U periodu 11–13⁺⁶ nedelja incidenca omfalocеле je oko 1 oko 1000 a incidenca hromozomopatija, uglavnom trizomije 18, je oko 60% (Snijders et al 1995). Povećana NT nalazi se u oko 85% ftusa sa hromozomopatijama i oko 40% fetusa sa normalnim kariotipom.

Megacista

Dijagnoza fetalne megaciste se izmedju 11–13⁺⁶ nedelja gestacije postavlja ukoliko je uzdužni dijametar mokraćne bešike 7 mm i više, a ovaj poremećaj se nalazi u oko 1 u 1500 trudnoća. Megacista je povezana sa povećanom NT koja se nalazi u oko 75% hromozomopatija, uglavnom trizomije 13, i oko 30% onih sa normalnim kariotipom (Liao et al 2003).

Genetski sindromi

Genetski sindromi povezani sa povećanom NT sumarno su prikazani na tabeli 3.

Tabela 3. Genetski sindromi navedeni kod fetusa sa povećanom debijinom nihalne translucence.

Genetski sindrom	Nasledjivanje	Prevalenca na rođenju	Prognoza i česte ultrazvučno vidljene anomalije
Ahondrogezeza	AR	1 u 40.000	Letalna skeletna displazija. Teško skraćene udova, uzan grudni koš, hipomi ne realizacija tela pršljenova. Mineralizacija lobanje je normalna kod tipa II i loša kod tipa I.
Ahondroplazija*	AD	1 u 26.000	Inteligencija i očekivna dužina života su normalni. Makrocefalija, nizak nosni greben, lumbarna lordoza i kratki udovi, obično nakon 22 nedelje.
Adrenalna hiperplazija*	AR	1 u 5.000	Nedostatak jednog enzima biosinteze kortizola što za rezultat ima preveliku produkciju prekursora kortizola i androgena. Povećana NT, nediferencirane genitalije kod ženskih plodova.
Asfiksiona torakalna distrofija	AR	1 u 70.000	Različita prognoza, od neonatalne smrti do normalnog preživljavanja. Uzan grudni koš i rizomelija udova što ne mora da postane vidljivo do nakon 22 nedelje.
Bekvit-Videmanov sindrom	Sporadično	1 u 14.000	U nekim slučajevima postoji mentalni hendikep, što se smatra rezultatom neadekvatne terapije hipoglikemije. U oko 5% slučajeva tokom deklinacije razviju se tumori, najčešće nefroblastom i hepatoblastom. Prenatalne ultrazvučne karakteristike uključuju makrozomiju i omfalocel.
Blaklan-Dajmond anemija	AD, AR	1 u 200.000	Kongenitalna hipoplastična anemija koja zahteva terapiju steroidima i ponavljane transfuzije krvi. Povećan je rizik od hematoloških maligniteta, uglavnom akutne leukemije. Postoje defekti palca, hipertelorizam, srčane i urogenitalne anomalije.
Blomstrand ova osteohondrodisplazija	AR	Retko	Letalna skeletna displazija. Teško skraćene udova, uzan grudni koš, povećane denzitet kostiju.
Brahman-Kornelija de Lange	AD	1 u 160.000	Mentalni hendikep. Zaostajanje u rastu fetusa, kratki udovi, srčane sindrom anomalije, dijafragmalna hernija.
Campomelic dysplasia	AR	1 u 200.000	Letalna skeletna displazija. Kratki i povijeni donji udovi sa uzanim grudnim košem.

Tabela 3. Produžetak

Genetski sindrom	Nasledjivanje	Prevalenca na rođenju	Prognoza i česte ultrazvučno vidljive anomalije
CHARGE association	Sporadično	Retko	Akromim za kolobom oka, anomaliju srca, atreziju hoana, retardaciju rasta i mentalnu retardaciju, gonadnalnu hipoplaziju i anomalije uha i/ili gluvocu. Moguće je da nema antenatalnih ultrazvučnih nalaza.
Kleidokranijalna displazija	AD	Retko	Normalna očekivana dužina života. Hipoplastične ključne kosti i nosna kost.
Di. Džordžov sindrom	Sporadično	1 u 4.000	Rezultati iz de novo 22q11 delecije u 90% slučajeva. Karakteriše se natalnom hipokalcemijom usled hipoplazije paratiroidnih žlezda i sklonošću ka infekcijama zbog hipoplazije ili aplazije timusa. Sreću se različite srčane mane, uključujući tetralogiju Fallot, prekid luka aorte, trunčuk arteriozozus, desni luk aorte i aberantnu desnu artireriju subklaviju. Česti su nizak rast i blage do umerene poteškoće u učenju.
Dizeritropoetična anemija	AD, AR	Retko	Kongenitalna, obično blaga anemija. U nekim slučajevima postoji teška anemija sa fetalnim hidropsom.
Sindrom ektoadkilijsko-ektodermalna displazija-rascep nepca	AD	Retko	Širok dijapazon fenotipske prezentacije. Rascep šake i stopala, i usana i/ili nepca.
Eritropoetična porfirija (Gunterova bolest)	AR	Retko	Obično se manifestuje tokom detinjstva, teškom kožnom fotosenzitivnošću sa progresivnim buloznim lezijama što vodi ja infekciji, resorpciji kostiju, deformitetima kože i hroničnoj hemolitičkoj anemiji. U teškim slučajevima postoji hidrops fetusa.
Fankonijeva anemija	AR	1 u 22.000	Kongenitalna aplastična anemija koju karakteriše pancitopenija i spontana nestabilnost hromozoma. Fenotip i starost kada se manifestuje su različiti. Moguće je da nema ultrazvučno detektabilnih anomalija.
Sindrom fetalne deformacione akinezije	AR, sporadično	Retko	Heterogena grupa stanja koja rezultuje multiplim kontrakturama zglobova, često povezana sa fetalnom mioparijom, neuroparcijom ili nekom drugom anomalijom vezivnog tkiva. Kod teških slučajeva sreće se artrogripozom i povećani NT u prvom trimestru.

Tabela 3. Produžetak

Genetski sindrom	Nasledjivanje	Prevalenca na rođenju	Prognoza i česte ultrazvučno vidljene anomalije
Faulerov sindrom	AR	Retko	Proliferativna vaskulopatija centralnog nervnog sistema koja vodi ka disrupciji, dezorganizaciji i hemoragičnoj nekrozi mozga u razvoju. Prenatalne karakteristike obuhvataju hidranencefaliju I arтроgripozu.
Frinov sindrom	AR	1 u 15.000	Obično letalno stanje. Dijafragmalna hernija, defekti prstiju i kratak, pilhtiast vrat.
GMI-Gangliozidoza*	AR	Retko	Progressivno neurološko oboljenje koje za rezultat ima rano i teško zaostajanje u motornom i mentalnom razvoju. Do smrti dolazi u prvih deset godina života, usled plućnih infekcija. Prenatalni ultrazvučni znaci uključuju visceromegaliju i generalizovani edem.
Sindrom hidroletalus	AR	1 u 20.000	Letalno stanje koje se karakteriše hidrocefalusom, agenezom korpus kalozuma, rascepima lica, mikrognatijom, polidaktilijom, talipesom i defektima srčanih septuma.
Hipohondroplazija	AD	1 u 26.000	Podseća na ahondroplaziju a karakteriše je patuljasti rast sa kratkim udovima koji se manifestuje tokom detinjstva. Prenatalno nekad mogu postojati kratki udovi I makrocefalija.
Hipofostazija	AR	1 u 100.000	Deli se na perinatalni i infanilni oblik, te oblike koji se javljaju u detinjstvu i kod odraslih, u zavisnosti od starosti u kojoj se javlja. Kod perinatalnog tipa postoji hipomineralizacija lobanje i kičme, kratki udovi i uzan grudni koš.
Infanilni policistični bubrezi	AR	1 u 10.000	Deli se na perinatalni, neonatalni, infanilni i juvenilni oblik, u zavisnosti od težine oboljenja i starosti pri manifestaciji. Prenatalno ultrazvučne karakteristike su veliki, ehogeni bubrezi I oligohidramnion.
Žarko-Levinov sindrom	AR	1 u 500.000	Heterogeno oboljenje koje karakteriše skolioza i poremećaj gradje kičme. Postoje dva tipa. Kod spondilotorakalne displazije postoji uzan grudni koš i letalna respiratorna insuficijencija u ranom detinjstvu. Kod spondilolokostalne displazije može se duže živeti, ali sa odredjenim stepenom fizičkog hendikepa.
Žuberov sindrom	AR	Retko	Teška mentalna retardacija i zastoj u razvoju. Do smrti dolazi uglavnom tokom prvih pet godina života. Parcijalan ili kompletan nedostatak vermisa cerebeluma.

Tabela 3. Produžetak

Genetski sindrom	Nasledjivanje	Prevalenca na rođenju	Prognoza i česte ultrazvučno vidljene anomalije
Deficijencija dugog lanca 3-hydroxyacyl-coenzyma A dehidrogenaze*	AR	Retko	Letalno obojenje. Mišićna hipotonija, kardiomiopatija, hidrops.
Limfedem	AD	Retko	Hipoplastični/aplastični limfni sudovi obično na donjim ekstremitetima, Postoji tri klinička podtipa, kongenitalni (Millorova bolest, vidja se na rođenju), praecox (početak u pubertetu) i tarda (početak tokom srednjih godina), sa urođenim limfedemom, najređi i najteži od sva tri. Može biti bez prenatalnih ultrazvučnih markera.
Mekel-Gruberov sindrom	AR	1 u 10.000	Letalan. Tipične karakteristike su encefalocela, bilateralni policistični bubrezi i polidaktilija.
Mukopolysaharidoza tp VII*	AR	Retko	Mentalna retardacija, nizak rast, makrocefalija, gubitak sluha, zamagljenost kornee i rekurentne infekcije donjeg respiratornog trakta.
Mitofona distrofija*	AD	1 u 25.000	Genetski defekt je amplifikovano ponavljanje trinukleotida u genu proteina kinaze na hromozomu 19. Vreme početka bolesti kao i težina zavise od broja kopija. Mutacija se progresivno može pogoršavati u sledećim generacijama a teški kongenitalni oblici javljaju se gotovo isključivo kod dece žena sa poremećajem. Prenatalni ultrazvučni znaci mogu biti smanjenje pakreta fetusa i polihidramnion u trećem trimestru.
Nans-Svinijev sindrom	AR	Retko	Inteligencija i dužina života su normalni. Kratki ekstremiteti, anomalije pršljenova.
Nefrotski sindrom*	AR	1 u 8.000 u Finskoj	Renalna insuficijencija i neophodna transplantacija tokom prve 4 godine života. Prenatalno može postojati prolazni hidrops.
Nunanov sindrom	AD	1 u 2.000	Dužina života je verovatno normalna kada nema teških srčanih mana. Blaga mentalna retardacija nalazi se kod oko jedne trećine slučajeva. Većina slučajeva dijagnostikuje se postnatalno. Prenatalni ultrazvučni znaci su edem kože, hidrotoraks, polihidramion i srčane defekte, kao što su stenozna arterije pulmonalis i hipetrofična kardiomiopatija, ali je moguće da se pojave tek u trećem trimestru.

Tabela 3. Prodžetak

Genetski sindrom	Nasledjivanje	Prevalenca na rođenju	Prognoza i česte ultrazvučno vidljive anomalije
Osteogenesis imperfecta tip II*	AR	1 u 60.000	Letalna skeletna displazija. Kratki ekstremiteti i rebra sa multiplim frakturama i hipomineralizacijom lobanja.
Perlmanov sindrom	AR	Retko	Slično Bekwit-Videmanovom sindromu. Fetalni i neonatalni mortalitet je veći od 60% a kod preživelih postoji visoka incidenca zastoja u neurološkom razvoju. Ultrazvučni znaci uključuju progresivnu makrozomiju i uvećane bubrege.
Robertsov sindrom	AR	Retko	Povezan sa citogenetskim nalazom premtarne separacije i "puffing"-om centromera. Karakterišu ga simetrični detekti ekstremitea različite težine (tetrafokomelija), rascepi lica, mikrocefalija I zastoji u rastu.
Robinov sindrom	AR	Retko	Skeletalni defekti sa kratkim podlaticama, istaknutim celom, hiperteloriznom i anomalijama pršljenova.
Sindrom kratko rebro – polidaktlija	AR	Retko	Letalna skeletna displazija. Postoji četiri tipa. Tip I (Saldino-Nunan) ima uske metafize; tip II (Majevski) ima rascep lica i neproporcijalno skracenim tibijama; tip III (Naumof) ima široke i ravne metafize; tip IV (Bimer-Langer) karakteriše središnjim rascepom usana, izazilo kratkimbrima i protubirajućim abdomenom sa umbilikalnom hernijom. Prenatalni ultrazvučni znaci obuhvataju kratke ekstremitete, uzan grudni koš i polidaktiliju.
Smith-Lemli-Opicov sindrom*	AR	1 u 20.000	Visok perinatalni mortalitet i smrtnost u detinjstvu, uz tešku mentalnu retardaciju. Prenatalni ultrazvučni znaci obuhvataju polidaktiliju, srčane defekte, nediferencirane genitalije ili ženske spoljne genitalije kod dečaka.
Spinalna mišićna distripija tip 1*	AR	1 u 7.000	Progresivna slabost mišića koja vodi ka smrti pre druge godine života zbog respiratorne insuficijencije. Često se daje podatak o smanjenim pokretima fetusa a simptomi obično počinju na rođenju ili do šestog meseca starosti.
Stiklerov sindrom	AD	1 u 10.000	Progresivna miopija počinje u prvoj deceniji života i završava se refinalnom ablacijom i slepocom, gubitkom sluha, marfanoidnim habitusom sa normalnom visinom i preremenim degenerativnim promenama u različitim zglobovima. Moguće je da nema prenatalnih ultrazvučnih nalaza ali se u nekim slučajevima nalazi rascep lica ili mikrognatlija.

Tabela 3. Produžetak

Genetski sindrom	Nasledjivanje	Prevalenca na rođenju	Prognoza i česte ultrazvučno vidljene anomalije
Talasemija- α^*	AR	Često u Mediteranskoj i Azijskoj populaciji	Alfa lokus određuje polipeptidni lanac, α -lanac, koji se nalazi kod adultnog hemoglobina ($\alpha 2/\beta 2$), fetalnog hemoglobina ($\alpha 2/\gamma 2$) i embrionskog hemoglobina ($\alpha 2/\epsilon 2$). Normalno postoji četiri alfa genske kopije. Nedostatak sva četiri α -gena daje homozigotnu α -talasemiju, koju karakteriše fetalni hidrops, obično u drugom trimestru.
Tanatorfička displazija*	Sporadic	1 u 10.000	Letalna skeletna displazija. Teško skraćenje ekstremiteta, uzan grudni koš, uvećana glava sa prominentnim čelom.
Tričer Kolinson sindrom	AD	1 u 50.000	Normalna dužina života. Mikrognatija, deformiteti ušiju.
Sindrom trigonocetaliija 'C'	AR	1 u 15.000	Oklo polovine obalelih osoba umre u detinjstvu a ostali su teško mentalno hendikepirani sa progresivnom mikrocefalijom. Trigonocetaliija, kratak nos, prominentna maksila.
SindromVACTER	Sporadic, AR	1 u 6.000	Akronim za sindrom koji obuhvata anomalije prišljenova, analnu treziju, srčane defekte, traheo-ozofagealnu fistulu sa ezofagealnom atrezijom, radijalne i bubrežne defekte. Prognoza zavisi od posebne kombinacije i težine prisutnih anomalija. Mentalni status je obično normalan.
Vitamin D rezistentni rahitis	AR	Reiko	Nema.
Celvegerov sindrom*	AR	1 u 25.000	Do smrti dolazi u prve dve godine života, najčešće zbog plućnih infekcija i insuficijencije jetre. Prenatalno postoji hiperteloizizam, moždani i srčani defekt, hepatomegalija i zastoj u rastu.

*Genetski sindromi za koje postoji prenatalna DNK analiza

PATOFIZIOLOGIJA POVEĆANE NUHALNE TRANSLUCENCE

Heterogenost stanja povezanih sa povećanom NT ukazuje na to da je moguće da nema jedinstvenog mehanizma nakupljanja tečnosti ispod kože fetalnog vrata. Mogući mehanizmi obuhvataju patološku funkciju srca, venski zastoj u glavi i vratu, izmenjen sastav ekstracelularnog matriksa, poremećaj limfne drenaže, fetalnu anemiju ili hipoproteinemiju i kongenitalnu infekciju.

Patofiziologija povećane nihalne translucence

- Patološka funkcija srca
- Venski zastoj u vratu i glavi
- Izmenjen sastav ekstracelularnog matriksa
- Poremećaj limfne drenaže
- Fetalna anemija
- Fetalna hipoproteinemija
- Fetalna infekcija.

Patološka funkcija srca

Osnova hipoteze da srčana insuficijencija doprinosi povećanju NT je zapažanje da jaka veza između povećane NT i anomalija srca i velikih krvnih sudova postoji i kod fetusa sa normalnim kariotipom i kod onih sa hromozomopatijama. Sem toga, Dopler ispitivanja pokazala su da kod fetusa sa povećanom NT i hromozomopatijama i/ili velikim srčanim defektima postoji patološki protok kroz duktus venozus (Matias et al 1999).

Venski zastoj u vratu i glavi

Venski zastoj u glavi vratu može biti rezultat konstrikcije fetalnog tela kod ruptur plodovih ovojaka, gornje

medijastinalne kompresije koja se nalazi kod dijafragmalne hernije ili uzanog grudnog koša kod skeletnih displazija. Bar u nekim slučajevima skeletnih displazija, međutim, kao što je osteogenezis imperfekta, postoji i dodatni ili alternativni mehanizam za uvećanje NT – izmenjen sastav ekstracelularnog matriksa.

Izmenjen sastav ekstracelularnog matriksa

Mnoge komponente proteina ekstracelularnog matriksa kodirane su na hromozomomima 21, 18 ili 13. Imunohistohemijska istraživanja koja su se bavila kožom fetusa sa hromozomopatijama, pokazala su specifične izmene ekstracelularnog matriksa koje se mogu pripisati efektu dozaže gena (von Kaisenberg et al 1998). Izmenjen sastav ekstracelularnog matriksa može biti i mehanizam odgovoran za povećanje fetalne NT u velikom broju genetskih sindroma povezanih sa izmenom metabolizma kolagena (naprimer ahondrogeneza tip II, Nans–Svinijev sindrom, osteogenesis imperfecta tip II), anomalijama receptora rasta fibroblasta (naprimer ahondroplazija i tanatoforična displazija) ili poremećen metabolizam faktora biogeneze peroksizoma (npr Celvegerom sindom).

Poremećaj limfne drenaže

Moguć mehanizam za povećanu NT je dilatacija jugularnih limfatičnih sudova zbog usporenog razvoja veze sa venskim sistemom, ili primarne patološke dilatacije ili proliferacije limfnih puteva koji ometaju normalan protok između limfnog i venskog sistema. Imunohistohemijska istraživanja tkiva kože vrata fetusa sa Tarnerovim sindromom pokazala su da su limfni sudovi u gornjem dermisu hipoplastični

(von Kaisenberg et al 1999). Kod fetusa sa normalnim kariotipom i povećanom NT, kod Nunanovog sindroma i kongenitalnog limfedema nadjena je nedovoljna limfna drenaža, kao rezultat hipoplazije ili aplazije limfnih sudova. Kod kongenitalnih neuromuskularnih oboljenja, kao što je sindrom fetalne akinezije (fetal akinesia deformation sequence), miotonička distrofija i spinalna mišićna atrofija, povećana NT može biti posledica poremećene limfne drenaže zbog smanjenja pokreta fetusa.

Fetalna anemija

Fetalna anemija povezana je sa hiperdinamskom cirkulacijom a fetalni hidrops se razvija kada je deficit hemoglobina veći od 7 g/dL (Nicolaidis et al 1988). Ovo vredi kako za imuni tako i za neimuni hidrops fetusa. Kod Rh izoimunizacije, međjutim, teška fetalna anemija se ne javlja pre 16. nedelje gestacije, uglavnom zbog toga što je fetalni retikuloendotelijalni sistem nezreo da bi uništavao eritrocite prekirvene antitelima. Samim tim, Rh izoimunizacija nije praćena povećanom fetalnom NT. Za razliku od toga, genetski uzrokovane fetalne anemije (α -talasemija, Blekfan-Dajmond anemija, kongenitalna eritropoetična porfirija, dizeritropoetična anemija, Fankonijeva anemija) i, moguće je, anemije koje su posledica kongenitalne infekcije, mogu biti praćene uvećanom fetalnom NT.

Fetalna hipoproteinemija

Hipoproteinemija je povezana sa patofiziologijom i imunog i neimunog fetalnog hidropsa (Nicolaidis et al 1995). U prvom trimestru hipoproteinemija zbog proteinurije može biti uzrok za povećanu NT kod fetusa sa kongenitalnim nefrotskim sindromom.

Fetalna infekcija

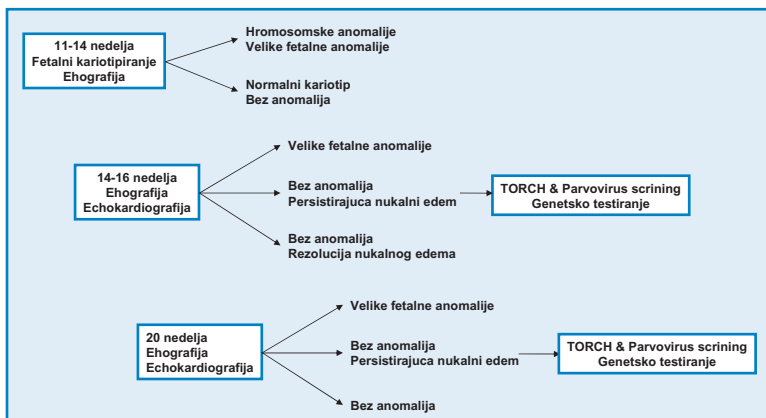
U oko 10% slučajeva “neobjašnjenih” slučajeva fetalnog hidropsa u drugom ili trećem trimestru postoji podatak o nedavnoj infekciji majke i, u ovim slučajevima fetus je takodje inficiran. Nasuprot tome, u trudnoćama sa povećanom fetalnom NT i normalnim kariotipom, samo kod 1,5% majki se nalazi dokaz skorašnje infekcije a fetusi su retko inficirani (Sebire et al 1997).

Ovi nalazi ukazuju na to da, kod trudnoća sa povećanom NT, prevalenca infekcije majke sa TORCH grupom mikroorganizama nije viša nego u opštoj populaciji. Sem toga, u slučajevima infekcije majke, prisustvo povećane fetalne NT ne ukazuje na prisustvo fetalne infekcije ovim organizmima i zato povećana NT kod fetusa sa normalnim kariotipom ne treba da bude indikacija za potragu za infekcijom majke sem ukolikose translucenca ne razvije tokom drugog ili trećeg trimestra u nugalni edem ii generalizovani hidrops.

Jedina infekcija za koju je nadjeno da je u vezi sa povećanim NT je infekcija sa Parvovirusom B19. U ovom stanju povećana NT objašnjava se disfunkciji miokarda ili fetalnoj anemiji zbog supresije hematopoeze.

POSTUPAK U TRUDNOĆAMA SA POVEĆANOM NUHALNOM TRANSLUCENCOM

Veza izmedju debljine NT i hromozomopatija, pobačaja ili fetalne smrti prikazano je sumarno u tabeli 1. Na bazi tih podataka moguće je proceniti, za svaku NT grupu, šanse za intrauterino preživljavanje i rodjenje zdravog deteta bez teških anomalija. Ovi podaci korisni su u savetovanju roditelja fetusa sa povećanom fetalnom NT i za planiranje odgovarajućih ispitivanja (Slika 1).



Slika 1. Postupak u trudnoćama sa povećanom debljinom nuchalne translucence.

Fetalna NT ispod 99. percentile

Kod trudnoća sa fetalnom NT ispod 99. percentile (3,5 mm), odluka roditelja o tome da li će se raditi kariotipizacija fetusa će zavisteti od individualnog rizika koji se izvodi iz kombinacije starosti majke, ultrazvučnih nalaza i slobodnog β -hCG i PAPP-A u serumu majke izmedju 11–13⁺⁶ nedelja.

Roditeljima se može kazati da su šanse da će se roditi dete bez teških anomalija oko 97% za NT ispod 95. percentile i 93% za NT izmedju 95. and i 99. percentile. Sem toga, mnoge od velikih fetalnih anomalija mogu da se dijagnostikuju ili da se na njih posumnja tokom ultrazvučnog pregleda visoke rezolucije izmedju 11–13⁺⁶ nedelja.

U smislu daljeg postupka praćenja trudnoće, najbolje je uraditi detaljan pregled fetusa sa 20 nedelja da bi se proverio rast i dijagnostikovale ili isključile velike anomalije koje nisu mogle biti vidjene na ultrazvučnom pregledu izmedju 11–13⁺⁶ nedelja.

Kod oko 4% fetusa sa NT između 95. i 99. percentile, posebnu pažnju treba obratiti na to da, kao prvo, debljina nuhalnog nabora nije povećana. Kao drugo, potrebno je detaljno pregledati fetalnu anatomiju imajući na umu da je prevalenca teških anomalija oko 2,5%, za razliku od 1,6% koliko je kod onih sa NT ispod 95. percentile. Kao treće, potrebno je posebnu pažnju obratiti fetalnom srcu. Najbolje bi bilo da se uradi specijalistička fetalna ehokardiografija, ali to zavisi od toga da li za to postoje mogućnosti.

Fetalna NT iznad 99. percentile

Fetalna NT iznad 3,5 mm nalazi se u oko 1% trudnoća. Rizik od teških hromozomopatija je veoma visok i povećava se sa od oko 20% za NT od 4 mm na 33% za NT od 5 mm, 50% za NT od 6,0 mm i 65% za NT od 6,5 mm ili više. Samim tim, prvi korak u kontroli tih trudnoća je predlaganje kariotipiziranja fetusa biopsijom horiona.

Kod pacijenata koji u porodičnoj anamnezi imaju sindrome koji su povezani sa povećanom NT a za koje postoji prenatalna DNK dijagnoza (Tabela 3), uzorak dobijen biopsijom horiona se može koristiti za dijagnozu ili isključivanje postojanja ovih sindroma. Sem toga, detaljan ultrazvučni pregled treba da se uradi u periodu 11–13⁺⁶ nedelja, u cilju potrage za mnogo teških anomalija za koje se zna da su u vezi sa povećanom NT (Tabela 3).

Nestajanje povećane NT

U grupi fetusa sa normalnim kariotipom potrebno je uraditi detaljan ultrazvučni pregled i fetalnu ehokardiografiju u periodu 14–16 nedelja da bi se pratilo nestajanje NT i dijagnostikovale ili isključile mnoge anomalije. Ukoliko se

na ovom pregledu potvrdi nestajanje NT i izostanak razvoja teških anomalija, roditelji se mogu uveriti da će prognoza verovatno biti dobra i da su šanse za rođenje deteta bez velikih anomalija veće od 95%.

Jedino dodatno neophodno ispitivanje je detaljni ultrazvučni pregled u periodu 20–22 nedelje, da bi se isključilo postojanje teških anomalija i manjih defekata povezanih sa genetskim sindromima navedenim u tabeli 3. Ukoliko se ne nadju ovi poremećaji, roditeljima se može reći da rizik da će se roditi dete sa teškom anomalijom ili zaostajanjem u neurološkom razvoju nije veći od rizika u opštoj populaciji.

Razvitak u nihalni edem

Perzistiranje povećane NT neobjašnjene etiologije na ultrazvučnom pregledu između 14–16 nedelja ili njen razvoj u nihalni edem ili fetalni hidrops između 20–22 nedelje ukazuje na mogućnost kongenitalne infekcije ili genetskog sindroma. Krv majke treba ispitati na postojanje toksoplazmoze, citomegalo virusa i parvovirusa B19. Kontrolni ultrazvučni pregledi u cilju praćenja razvitka edema savetuju se svake četiri nedelje. Sem toga, treba uzeti u obzir i DNK testiranje na neke genetske poremećaje kao što je mišićna atrofija, čak i ako u porodici nema podataka o takvoj bolesti.

Kod trudnoća sa nihalnim edemom nepoznate etiologije koji se vidi na ultrazvučnom pregledu između 20–22 nedelje, roditeljima treba reći da postoji rizik od 10% da će doći do razvitka hidropsa i perinatalne smrti, ili rođenja živog deteta sa genetskim sindromom kao što je Nunanov sindrom. Rizik od zaostajanja u neurološkom razvoju je oko 3–5%.

Povećana fetalna NT

- Povećana debljina fetalne NT u periodu 11–13⁺⁶ nedelja česta je fenotipska prezentacija hromozopatija i širokog spektra fetalnih malformacija u genetskih sindroma.
- Prevalenca fetalnih anomalija i lošeg ishoda trudnoće povećava se eksponencijalno sa debljinom NT. Roditeljima se, međutim, može reći da su šanse da se rodi dete bez teških anomalija veće od 90% ako je fetalni NT između 95. i 99. percentile, oko 70% za NT između 3,5–4,4 mm, 50% za NT 4,5–5,4 mm, 30% za NT između 5,5–6,4 mm i 15% za NT od 6,5 mm i više.
- Velika većina fetalnih anomalija povezana sa povećanim NT može biti dijagnostikovana tokom serije ispitivanja završenih do 14. nedelje trudnoće.

BIBLIOGRAFIJA

- Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaides KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10–14 weeks' gestation. *J Med Genet* 1998;35:222–4.
- Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997;69:207–16.
- Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10–14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999;318:81–5.
- Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10–14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338–41.
- Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1330–5.
- Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10–14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:307–10.
- Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:102–5.
- Nicolaides KH, Warenski JC, Rodeck CH. The relationship of fetal plasma protein concentration and hemoglobin level to the development of hydrops in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1985;1:152:341–4.
- Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan R, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988;1:1073–5.
- Sebire NJ, Snijders RJM, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997;90:943–7.
- Sebire NJ, Bianco D, Snijders RJM, Zuckerman M, Nicolaides KH. Increased fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks: is screening for maternal-fetal infection necessary? *BJOG* 1997;104:212–5.
- Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11–14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569–74.
- Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2004; in press

Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:9–17.

von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Morphological classification of nuchal skin in fetuses with trisomy 21, 18 and 13 at 12–18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol* 1998;197:105–24.

von Kaisenberg CS, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod* 1999;14:823–6.

4

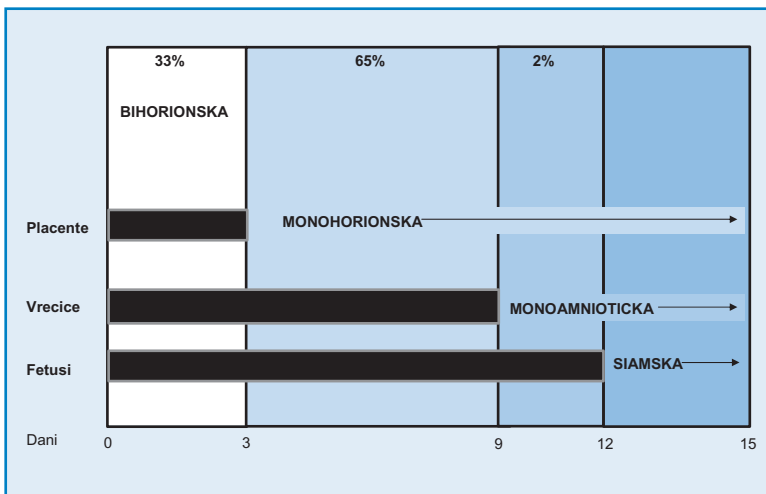
VIŠEPLODNE TRUDNOĆE

Višeploidne trudnoće rezultat su ovulacije i fertilizacije više od jedne jajne ćelije. U takvim slučajevima fetusi su genetički različiti (polizigotni ili neidentični). Višeploidne trudnoće mogu biti i rezultat podele jedne embrionske mase na dva ili više genetski identična fetusa (monozigoti). U svim slučajevima polizigotnih višeploidnih trudnoća svaki zigot razvija svoj amnion, horion i placentu (polihorionski). Kod monozigotnih trudnoća, moguće je da postoji jedna posteljica (monorioti), jedna amniotska vreća (monoamnioti) ili čak i zajednički organi (spojeni plodovi/sijamski blizanci).

Kada se jedna embrionska masa podeli da dva dela tokom prva tri dana od oplodnje, što se dešava kod oko jedne trećine monozigotnih blizanaca, svaki fetus ima svoju amniotsku kesu i placentu (diamnioti i dihorioti) (slika 1). Kada se razdvajanje desi nakon 3. dana od oplodnje, postoje vaskularne komunikacije unutar placentarne cirkulacije (monohorioti). Razdvajanje embriona nakon 9. dana od oplodnje kao rezultat ima monohorionske monoamniotske blizance a nakon 12. dana spojene plodove (Sijamske blizance).

PREVALENCIA I EPIDEMIOLOGIJA

Oko 1% svih trudnoća su blizanci, od kojih su dve trećine dizigotne, a jedna trećina je monozigotna.



Slika 1. Kod monozigotnih blizanaca razdvajanje embriona u toku prva tri dana od fertilizacije dovodi do diamnijske dihorionske trudnoće, razdvajanje između 3. i 9. dana do diamnijske monohorionske, razdvajanje između 9. i 12. dana do monamnijske monohorionske, a nakon 12. dana do spojenih plodova.

Prevalenca dizigotnih blizanaca zavisi od etničke grupe (do pet puta je veća u određenim delovima Afrike i upola manja nego u delovima Azije), starosti majke (2% sa 35 godina), pariteta (2% nakon četiri trudnoće) i načina koncepcije (20% nakon indukcijom ovulacije).

Prevalenca monozigotnih blizanaca je slična u svim etničkim grupama i ne zavisi od starosti majke ili pariteta, ali može biti 2–3 puta veća nakon vantelesne oplodnje, verovatno zato što ova tehnika povrdjuje zonu pellucidu još uvek nepoznatim mehanizmom.

U zadnjih 20 godina broj blizanaca je porastao, u glavnom za račun dizigota. Smatra se da je oko jedne trećine povećanja broja višeplođnih porodjaja posledica radjanja dece u kasnijim godinama, ali je većina rezultat primene tehnika asistirane reprodukcije.

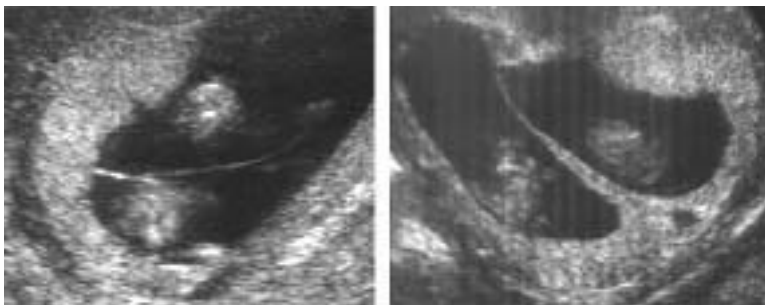
ODREĐJIVANJE ZIGOCITETA I HORIONICITETA

Zigocitet se može odrediti samo analizom DNK, što zahteva amniocentezu, biopsiju horiona ili kordocentezu. Horionicitet se može utvrditi ultrazvučno i oslanja se na određivanju fetalnog pola, broja posteljica i karakteristika membrane između dve amniotske membrane (Monteagudo et al 1994).

Blizanci različitog pola su dizigotni i samim tim dihorionski, ali u oko dve trećine blizanačkih trudnoća fetusi su istog pola i mogu biti i monozigotni i dizigotni. Isto tako, ukoliko postoji dve odvojene posteljice, radi se o dihorionskoj trudnoći, ali u većini slučajeva posteljice su blizu jedna do druge, pa je često nemoguće razlikovati dihorionski spojene posteljice od monohorionskih.

Kod dihorionskih blizanaca interamniotska membrana je sastavljena od centralnog sloja horionskog tkiva koje se nalazi između dva sloja amniona, dok kod monohorionskih blizanaca nema sloja horiona. Najbolji način da se utvrdi horionicitet je ultrazvučni pregled između šest i devet nedelja trudnoće. Kod dihorionskih blizanaca postoji debeo septum između horionskih vreća. Ovaj septum biva sve tanji i na kraju postaje horionska komponenta interamniotske membrane, ali na samoj bazi membrana ostaje i dalje deblja, u vidu trougla od tkiva – znak “lambda” (Bessis et al 1981; Sepulveda et al 1996; 1997; Monteagudo et al 2000).

Ultrazvučni pregled baze interamniotske membrane u periodu 10–13⁺⁶ nedelja gestacije tokom koga se utvrđuje postojanje ili odusustvo “lambda” znaka (slika 2) omogućava pouzdano razlikovanje dihorionskih i monohorionskih trudnoća. Kako trudnoća odmiče, dolazi do regresije horiona i “lambda” znak postaje sve teže videti. Sa 20 nedelja ovaj je znak vidljiv u samo 85% slučajeva.



Slika 2. Ultrazvučni izgled monohorionske (levo) i dihorionske (desno) blizanačke trudnoće sa 12 nedelja gestacije. U oba slučaja posteljica izgleda kao jedinstvena masa, ali u dihorionskoj trudnoći postoji sloj posteljičnog tkiva na bazi interamniotske membrane koji formira "lambda" znak.

Otsustvo znaka "lambda" oko 20 nedelja i kasnije ne označava da je trudnoća monohorionska i ne isključuje mogućnost da je trudnoća dihorionska ili dizigotna. S druge strane, pošto se u trudnoćama koje su u prvom trimestru klasifikovane kao monohorionske znak «lambda» ne može razviti kasnije, identifikaciju ovog znaka na bilo kom stadijumu trudnoće treba smatrati dokazom dihorioncитета.

HORIONICITET I KOMPLIKACIJE TRUDNOĆE

Pobačaj

Kod jednoplodnih trudnoća sa živim fetusom u periodu 11–13⁺⁶ stopa pobačaja ili intrauterine smrti pre 24. nedelje je oko 1%. Stopa ovih komplikacija je kod dihorionskih blizanaca oko 2%, a kod monohorionskih oko 10% (Sebire et al 1997a). Ovako visok mortalitet monohorionskih trudnoća rezultat je teškog oblika ranog sindroma inteblizanačke transfuzije.

Smanjenje visokog mortaliteta blizanaca u poredjenju sa jednoplodnim trudnoćama, može se postići samo ranom

identifikacijom monohorionskih trudnoća tokom ultrazvučnog pregleda u periodu 11–13⁺⁶ nedelja, čestim praćenjem i adekvatnom terapijom, endoskopskom laserskom koagulacijom komunikantnih krvnih sudova posteljice kod onih, kod kojih se razvije težak oblik intrablizanačke transfuzije (Ville et al 1995; Senat et al 2004).

Perinatalni mortalitet

Perinatalni mortalitet kod blizanaca je oko pet puta viši nego u jednoplodnim trudnoćama. Ovako povećan mortalitet, koji je uglavnom rezultat komplikacija prematuriteta, viši je kod monorionskih (5%) nego kod dihorionskih (2%) blizanačkih trudnoća (Sebire et al 1997a). Kod monohorionskih blizanaca, dodatna komplikacija je i sindrom interblizanačke transfuzije.

Prevremeni porodaj

Najvažnija komplikacija bilo koje trudnoće je porodaj pre termina i posebno pre 32 nedelje gestacije. Gotovo sve bebe rođene pre 24. nedelje umru, a gotovo sve koje se rode posle 32 nedelje prežive. Porodaj između 24 i 32 nedelje je povezan sa visokim rizikom od neonatalne smrti i hendikepa kod preživelih. Rizik od spontanog porodaja između 24 i 32 nedelje je oko 1% kod jednoplodnih trudnoća, 5% kod dihorionskih i 10% kod monohorionskih blizanačkih trudnoća (Sebire et al 1997a).

Intrauterini zastoj u rastu

Kod jednoplodnih trudnoća prevalenca dece sa porodajnom težinom ispod 5. percentile je oko 5%, kod dihorionskih

blizanaca oko 20%, a kod monohorionskih 30% (Sebire et al 1997a; 1998a). Sem toga, verovatnoća za zastoje u rastu oba ploda je oko 2% kod dihorionskih i 8% kod monohorionskih trudnoća.

Kod jednoplodnih trudnoća dva osnovna faktora koji određuju fetalni rast su genetski potencijal i funkcija posteljice. Kod monohorionskih blizanačkih trudnoća ovi faktori su identični za oba fetusa. Samim tim, interblizanačke razlike u rastu verovatno su odraz neadekvatnog razdvajanja jedinstvene ćelijske mase ili veličine disbalansa protoka fetalne krvi kroz vaskularne komunikacije posteljice. Nasuprot tome, pošto je oko 90% dihorionskih posteljica dizigotno, interblizanačke razlike u veličini rezultat su razlike u genetskoj konstituciji fetusa i njihovih posteljica.

Pre-eklampsija

Prevalenca pre-eklampsije je oko četiri puta veća kod blizanačkih nego kod jednoplodnih trudnoća, ali razlika između dihorionskih i monohorionskih trudnoća nije značajna (Savvidou et al 2001).

Smrt jednog fetusa

Intrauterina smrt jednog fetusa u blizanačkoj trudnoći može biti povezana sa lošim ishodom drugog blizanca, ali vrsta i stepen rizika zavisi od horioniciteta trudnoće. Kod jednoplodnih trudnoća smrt i zadržavanje jednog fetusa mogu biti povezani sa pojavom diseminovane intravaskularne koagulacije kod majke; kod blizanačkih trudnoća sa jednim mrtvim fetusom ova komplikacija se vidja veoma retko.

Smrt jednog fetusa u dihorionskim trudnoćama nosi rizik za drugi fetus, uglavnom u smislu prevremenog porodjaja, što može biti rezultat oslobadjanja citokina i prostaglandina placente u resorpciji. U dihorionskim blizanačkim trudnoćama rizik od smrti ili hendikepa u takvim slučajevima je oko 5–10% dok je u monohorionskim bar 30% i to za smrt ili neurološke kako zbog prevremenog porodjaja tako i zbog hipotenzivnih epizoda. Akutna hipotenzivna epizoda je rezultat krvarenja iz živog fetusa u mrtvu fetoplacentarnu jedinicu (Fusi et al 1991). Intrauterina transfuzija krvi u roku od 24 sata od smrti jednog blizanca može sprečiti smrt drugog.

Strukturalne anomalije

Strukturalne fetalne anomalije u blizanačkim trudnoćama mogu se podeliti na one koje se javljaju i kod jednoplodnih trudnoća i one koje su specifične za proces razdvajanja embrijskog materijala; ove druge se javljaju samo kod monozigotnih blizanaca. Trudnoća može biti “konkordantna” (zahvaćena oba ploda) ili “diskordantna” (zahvaćen jedan plod) kako u smislu pojave nekog poremećaja tako i njegove težine. Prevalenca strukturalnih defekata po fetusu kod dizigotnih blizanaca ista je kao kod jednoplodnih trudnoća, dok je stopa kod monozigotnih blizanaca 2–3 puta viša (Burn et al 1991; Baldwin et al 1994). Konkordantnost defekata (poremećaj kod oba fetusa) je retka i nalazi se u svega 10% dihorionskih i 20% monohorionskih trudnoća.

Višeprodne trudnoće diskordantne za fetalne anomalije mogu uglavnom da se prate ekspektativno ili da se uradi selektivni fetocid bolesnog blizanca (Sebire et al 1997b). U slučajevima gde anomalija nije letalna ali može dati ozbiljan

hendikep, roditelji moraju da odluče da li je potencijalno opterećenje kakvo predstavlja hendikepirano dete dovoljno da bi se rizikovao pobačaj i normalnog deteta u slučaju razvitka komplikacija nakon fetocida. U slučajevima kada je anomalija letalna moguće je da je najbolje izbegavati takav rizik po drugi fetus, sem ukoliko samo stanje ne ugrožava opstanak normalnog blizanca. U slučajevima dihorionskih trudnoća fetocid se može uraditi intrakardijalnom instilacijom kalijum hlorida, dok kod monohorionske trudnoće mora da se uradi okluzija umbilikalnih krvnih sudova.

Sindrom interblizanačke transfuzije

Kod monohorionskih blizanačkih trudnoća postoje vaskularne anastomoze u posteljici koje omogućavaju komunikaciju dve fetoplacentarne cirkulacije; ove anastomoze mogu biti arteri-arterijske, vensko-venske ili arterio-venske. Anatomska ispitivanja pokazala su da su arterio-venske anastomoze suboko u posteljici ali da su krvni sudovi od značaja za ishranu uvek površni (Benirschke et al 1973). Kod oko 30% monohorionskih blizanačkih trudnoća disbalans u ukupnom protoku krvi kroz placentarne vaskularne arterio-venske komunikacije od jednog fetusa, donora, ka drugom, recipijentu, dovodi do sindroma interblizanačke transfuzije; kod oko polovine ovakvih slučajeva radi se o teškom obliku poremećaja.

Težak oblik, praćen razvitkom polihidramniona, javlja se između 16 i 24 nedelja gestacije. Patognomonični ultrazvučni znaci interblizanačke transfuzije su prisustvo uvećane bešike poliuričnog recipijenta kod koga postoji i polihidramnion i “nevidljiva” bešika anuričnog donora koji se ne pomera, pritisnut uz ivicu posteljice ili zida materice,



Slika 3. Težak oblik sindroma interblizanačke transfuzije sa 20 nedelja gestacije. Kod poliuričkog recipijenta postoji polihidramnion, a anurički donor se nalazi uz posteljicu, fiksiran kolabiranim membranama amniona bez vode.

gde je u tom položaju fiksiran kolabiranim amnionom, u kome nema plodove vode (slika 3).

Rana predikcija sindroma interblizanačke transfuzije

Ultrazvučni znaci hemodinamskih promena kod teškog oblika interblizanačke transfuzije mogu se videti već između 11 i 13⁺⁶ nedelja gestacije, kao povećana debljina NT kod jednog ili oba fetusa. Kod monohorionskih blizanačkih trudnoća u periodu 11–13⁺⁶ nedelja, prevalenca povećane debljine NT kod bar jednog od fetusa je, kod onih kod kojih će doći do razvitka interblizanačke trudnoće oko 30%, u poredjenju sa 10% kod onih kod kojih neće doći do ovog poremećaja (Sebire et al 2000).

Još jedan rani ultrazvučni znak teškog oblika ovog sindroma može biti patološki oblik talasa u duktusu venozusu recipijenta (Matias et al 2000). Interblizanačke razlike u



Slika 4. Rani oblik sindroma interblizanačke transfuzije u 16. nedelji – presavijanje interamniotskačke membrane koja pokazuje ka amniotskoj vreći recipijenta i povećana ehogenost amniotske tečnosti u vreći donora.

dužini teme–trtica nisu od značaja u predviđanju rizika od razvoja interamniotskačke transfuzije.

Rana manifestacija dispariteta u količini plodove vode zbog sindroma interblizanačke transfuzije je presavijanje interamniotske membrane (Slika 4). Kod oko 30% slučajeva monohorionskih blizanaca u periodu između 15–17 nedelja gestacije, postoji presavijanje interamniotske membrane, a kod oko polovine ovih slučajeva (ukupno 15%) postoji progresija ka polihidramnionu/anhidramnionu kao manifestaciji teškog oblika poremećaja. Kod drugih 15% dolazi do razvitka umerenog sindroma interblizanačke transfuzije sa velikim razlikama u količini plodove vode i veličine fetusa koji se zadržavaju tokom cele trudnoće (Sebire et al 1998b).

Kod oko dve trećine monohorionskih trudnoća nema presavijanja membrane i kod ovih trudnoća rizik od pobačaja ili perinatalne smrti kao posledice transfuzije nije povećan.

Sindrom obrnute blizanačke arterijske perfuzije

Akardijalni blizanac predstavlja najekstremniju manifestaciju interblizanačke transfuzije koja se vidja u oko 1% monozigotnih bliznaca. Ovaj poremećaj se naziva “sindrom obrnute blizanačke arterijske perfuzije (TRAP)” jer se smatra da je mehanizam koji dovodi do ovog poremećaja prekid normalne vaskularne perfuzije i razvitka recipijenta zbog umbilikalne arterijsko-arterijske anastomoze sa donatorom ili blizancem koji “pumpa” krv (Van Allen et al 1983). U bar 50% slučajeva donor umre zbog srčane insuficijencije ili prevremenog porodjaja zbog polihidramniona. Svi blizanci sa perfuzijom umru zbog multiplih anomalija. Prenatalna terapija poremećaja je okluzija protoka krvi ka akardijalnom blizancu ultrazvučno kontrolisanom dijatermijompupčanika ili laserskom koagulacijom umbilikalnih krvnih sudova unutar abdomena akardijalnog blizanca, što se radi oko 16. nedelje trudnoće.

HROMOZOMOPATIJE U VIŠEPLODNIM TRUDNOĆAMA

Kod višplodnih trudnoća, u poredjenju sa jednoplodnim, prenatalna dijagnoza hromozomopatija je komplikovanija jer, kao prvo, tehnike invazivnih ispitivanja mogu dati nesigurne rezultate ili mogu biti povezane sa višim rizikom od pobačaja i, kao drugo, jedan fetus može biti bolestan, a drugi ne, u kom slučaju jedna od opcija je selektivni fetocid.

Selektivni fetocid može dovesti do spontanog pobačaja ili prevremenog porodjaja, što se može desiti i nekoliko meseci nakon intervencije. Rizik od ovih komplikacija je u vezi sa gestacijom u vreme fetocida. Selektivni fetocid nakon 16. nedelje povezan je sa trostrukim povećanjem rizika u poredjenju sa redukcijom pre 16. nedelje i postoji

obrnuta korelacija između gestacijske starosti pri fetocidu i gestacije pri porodjaju (Evans et al 1994).

Amniocentezom se kod blizanaca dobija pouzdan kariotip za oba fetusa, a rizik od pobačaja zbog intervencije je oko 2%. Kod biopsije horiona, rizik od pobačaja je oko 1%, ali kod oko 1% trudnoća može doći do dijagnostičke greške, ili zbog uzimanja dva uzorka iz iste posteljice ili zbog međusobne kontaminacije. Osnovna prednost biopsije horiona je da obezbeđuje brzo i rano dobijanje rezultata koje omogućava sigurniji selektivni fetocid.

Starost majke

Kod dizigotnih trudnoća rizik od hromozomopatija baziran na starosti majke je za svakog blizanca isti kao i kod jednoplodnih trudnoća i samim time je šansa da je bar jedan fetus ima patološki kariotip dva puta veća nego kod jednoplodnih trudnoća. Sem toga, pošto se stopa dizigotnih trudnoća povećava sa starošću majke, udeo blizanaca sa hromozomopatijama je veći nego u jednoplodnim trudnoćama.

Kod monozigotnih blizanaca, rizik od hromozomopatija je isti kao kod jednoplodnih trudnoća i u velikoj većini slučajeva bolesna su oba fetusa.

Relativni odnos spontanih dizigotnih i monozigotnih blizanca u beloj rasi je oko 2:1, a prevalenca hromozomopatija kod bar jednog od blizanaca je 1.6 veća nego u jednoplodnim trudnoćama.

U razgovoru sa roditeljima moguće je dati precizniju ocenu verovatnoće da li će jedan ili oba fetusa biti nosioci hromozomopatija. Kod monohorionskih trudnoća treba reći da će u slučaju da hromozomopatija postoji, oba fetusa biti bolesna a da je rizik jednak onom u jednoplodnoj trudnoći.

Kod dihorionskih trudnoća treba objasniti da je verovatnoća za diskordantnost fetusa za hromozomopatije dva puta veća nego u jednoplodnoj trudnoći a da je rizik da će oba fetusa biti sa hromozomopatijom jednak kvadratu odnosa jednoplodnog rizika. Na primer, kod četrdesetogodišnje žene kod koje je rizik od trizomije 21 baziran na godinama starosti oko 1 u 100, kod dizigotnih blizanačkih trudnoća rizik da će jedan fetus imati patološki kariotip je 1 u 50 (1 u 100 plus 1 u 100), dok je rizik da su oba fetusa sa patološkim kariotipom 1 u 10.000 (1 u 100 × 1 u 100). Ovo je pojednostavljeno objašnjenje jer je, za razliku od monohorionskih trudnoća koje su uvek monozigotne, samo oko 90% dihorionskih trudnoća dizigotno.

Serumski biohemijski skrining u drugom trimestru

Kod jednoplodnih trudnoća, skrining trizomije 21 kombinacijom starosti majke i serumskog biohemijskog skrininga može detektovati 50–70% slučajeva trizomije 21 uz stopu lažno pozitivnih nalaza od od 5% (Cuckle 1998).

Kod blizanačkih trudnoća, medijane za serumske markere kao što su AFP, hCG, slobodni β -hCG i inhibin-A su oko dva puta veće nego kod jednoplodnih trudnoća. Kada se ovo uzme u obzir, prema matematičkom modelu za izračunavanje rizika procenjeno je da serumski skrining kod blizanaca može identifikovati oko 45% fetusa sa patološkim kariotipom za uz stopu lažno pozitivnih nalaza od 5% (Cuckle 1998).

Čak i ako prospektivne studije pokažu da je serumski skrining kod blizanaca efikasan, moraju se rešiti sledeći problemi (a) stopa detekcije uz prihvatljivo nisku stopu lažno pozitivnih nalaza, jer su invazivne intervencije kod blizanaca komplikovanije, (b) ukoliko se dobije “skrining pozitivan” rezultat ne zna se koji od dva fetusa je bolestan i (c) ukoliko

je trudnoća diskordantna u smislu hromozomopatija, eventualna selektivna terminacija nosi povećan rizik u drugom u poredjenju sa prvim trimestrom.

Debljina nugalne translucence

Kod dihorionskih blizanačkih trudnoća stopa detekcije (75–80%) i stopa lažno pozitivnih nalaza (5% po fetusu ili 10% po trudnoći) fetalnom NT u skriningu trizomije 21 slični su ovim parametrima kod jednoplodnih trudnoća (Sebire et al 1996a; 1996b). Individualni rizici za trizomiju 21 izračunavaju se za svaki fetus ponaosob i zasnivaju se na starosti majke i fetalnoj NT. U prvom trimestru se može postići efikasan skrining i dijagnoza major hromozomopatija, što omogućava raniji i samim tim sigurniji selektivni fetocid u onim slučajevima gde se roditelji odluče za tu mogućnost.

Važna prednost skrininga fetalnom NT kod dihorionskih blizanaca je to što u slučaju da je jedan fetus zdrav a drugi sa hromozomopatijom, prisustvo ultrazvučno vidljivih markera pomaže u tačnoj identifikaciji bolesnog blizanca u slučaju da se roditelji odluče za selektivnu terminaciju.

Kod monohorionskih trudnoća, lažno pozitivna stopa NT skrininga (8% po fetusu ili 14% po trudnoći) više je nego kod dihorionskih blizanaca, jer je povećana NT rana manifestacija sindroma interblizanačke transfuzije. Rizik od trizomije 21 izračunava se za svaki fetus ponaosob, a bazira se na starosti majke i fetalnoj NT, a onda se srednji rizik dva fetusa smatra rizikom trudnoće kao celine.

Debljina fetalne NT i serumski biohemijski skrining

Kod normalnih blizanačkih trudnoća, u poredjenju sa jednoplodnim trudnoćama, medijana slobodnog β -hCG

i PAPP-A u serumu majke, nakon korekcije za telesnu masu, iznosi oko 2 MoM. U blizanačkim trudnoćama sa trizomijom 21 nivo medijane slobodnog β -hCG je značajno viši a PAPP-A niži nego kod normalnih blizanaca. Za stopu lažno pozitivnih nalaza od 10% (u poredjenju sa 5% kod jednoplodnih trudnoća) skrining kombinacijom fetalne NT i biohemijskog skrininga seruma majke može identifikovati 85–90% trudnoća sa trizomijom 21 (Spencer and Nicolaides 2003). Horionicitet nije povezan sa značajnim razlikama u vrednostima slobodnog β -hCG ili PAPP-A u serumu majke.

Postupak kod blizanačkih trudnoća sa hromozopatijama

Kada oba fetusa imaju patološki kariotip roditelji obično odaberu prekid trudnoće. U trudnoćama kod kojih je jedan fetus sa hromozomopatijom opcije su ili selektivni fetocid ili ekspektativni pristup. U takvim slučajevima odluka se zasniva na relativnom riziku od pobačaja nakon selektivnog fetocida, što dovodi do smrti i normalnog fetusa, u poredjenju sa potencijalnim opterećenjem brige oko hendikepiranog deteta (Sebire et al 1997c).

Selektivni fetocid nakon 16 nedelja gestacije povezan je sa trostrukim povećanjem rizika od spontanog pobačaja u poredjenju sa redukcijom pre 16 nedelja – postoji obrnuta korelacija izmedju gestacije pri fetocidu i gestacije pri rođenju (Evans et al 1994). Moguće je da resorpcija mrtvog fetoplacentarnog tkiva postaje okidač za intrauterini inflamatorni proces koji je proporcionalan količini mrtvog tkiva i samim tim gestaciji u momentu fetocida. Takav inflamatorni proces može dovesti do oslobadjanja citokina i prostaglandina koji indukuju aktivnost uterusu što kao posledicu ima pobačaj ili prevremeni porodjaj.

Kod trudnoća kod kojih je jedan fetus sa trizomijom 21 uobičajeno rešenje je selektivni fetocid, jer bi sa ekspektativnim pristupom većina ovakvih fetusa preživela. Kod hromozomopatija se višim letalitetom, kao što je trizomija 18, u oko 85% fetusa dodje do intrauterine smrti a oni koji se rode živi obično umru tokom prve godine života. Imajući ovo u vidu, ekspektativni pristup može biti metod izbora; time bi se izbegle i komplikacije intervencije kakva je selektivni fetocid. S druge strane, količina mrtvog fetoplacentarnog tkiva (a samim tim i rizik od sledstvenog pobačaja ili prevremenog porođaja) manja je nakon fetocida sa 12 nedelja nego nakon spontane smrti fetusa sa trizomijom 18 tokom kasnije trudnoće.

Skrining trizomije 21 kod monohorionskih blizanaca

- Kod monohorionskih blizanaca, stopa lažno pozitivnih nalaza NT skrininga (8% po fetusu ili 14% po trudnoći) više je nego kod dihorionskih blizanaca jer je povećana NT rana manifestacija sindroma interblizanačke transfuzije.
- Rizik od trizomije 21 izračunava se za svaki fetus, a zasniva se na starosti majke, debljini fetalne NT i biohemijskom skriningu seruma majke. Prosečni rizik dva fetusa smatra se rizikom trudnoće u celini.

Skrining trizomije 21 kod dihorionskih blizanaca

- Skrining kombinacijom fetalne NT i biohemijskog skriningu seruma majke identifikuje oko 85–90% fetusa sa trizomijom 21 uz stopu lažno pozitivnih nalaza od 10% (u poredjenju sa 5% kod jednoplodnih trudnoća).
- Kod trudnoća gde je jedan fetus sa hromozomopatijom opcije su selektivni fetocid ili ekspektativni pristup.
- Selektivni fetocid posle 16 nedelja gestacije povezan je sa trostrukim povećanjem rizika od spontanog pobačaja u poredjenju sa redukcijom pre 16 nedelja.

BIBLIOGRAFIJA

Baldwin VJ. Anomalous development of twins. In *Pathology of Multiple Pregnancy*. In Baldwin VJ (Ed). Springer-Verlag, New York, 1994, pp169–97.

Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. *N Eng J Med* 1973;288:1276–84.

Bessis R, Papiernik E. Echographic imagery of amniotic membranes in twin pregnancies. In: Gedda L, Parisi P, eds. *Twin research 3: Twin biology and multiple pregnancy*. New York: Alan R. Liss, 1981, pp183–7.

Burn J. Disturbance of morphological laterality in humans. *Ciba Found Symp* 1991;162:282–96.

Cuckle H. Down's syndrome screening in twins. *J Med Screen* 1998;5:3–4.

Evans MI, Goldberg JD, Dommergues M, Wapner RJ, Lynch L, Dock BS, et al. Efficacy of second-trimester selective termination for fetal abnormalities: international collaborative experience among the world's largest centers. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:90–4.

Fusi L, MacOharland P, Fisk N, Nicolini U, Wigglesworth J. Acute twin-twin transfusion: a possible mechanism for brain damaged survivors after intrauterine death of a monozygotic twin. *Obstet Gynecol* 1991;78:517–22.

Matias A, Montenegro N, Areias JC. Anticipating twin-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancy. Is there a role for nuchal translucency and ductus venosus blood flow evaluation at 11–14 weeks? *Twin Res* 2000;3:65–70.

Monteagudo A, Timor-Tritsch I, Sharma S. Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestations in the first 14 weeks by high frequency transvaginal ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:824–9.

Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Second- and third-trimester ultrasound evaluation of chorionicity and amnionicity in twin pregnancy. A simple algorithm. *J Reprod Med* 2000;45:476–80.

Savidou MD, Karanastasi E, Skentou C, Geerts L, Nicolaides KH. Twin chorionicity and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:228–31.

Sebire NJ, Sniijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *BJOG* 1996a;103:999–1003.

Sebire NJ, Noble PL, Psarra A, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Fetal karyotyping in twin pregnancies: selection of technique by measurement of fetal nuchal translucency. *BJOG* 1996b;103:887–90.

Sebire NJ, Sepulveda W, Hughes KS, Noble P, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies discordant for anencephaly. *BJOG* 1997b;104:216–9.

Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *BJOG* 1997a;104:1203–7.

Sebire NJ, Snijders RJM, Santiago C, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies with fetal trisomies. *BJOG* 1997c;104:220–2.

Sebire NJ, Carvalho M, D'Ercole C, Souka A, Nicolaides KH. Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1998a;91:82–5.

Sebire NJ, Souka A, Carvalho M, Nicolaides KH. Inter-twin membrane folding as an early feature of developing twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998b;11:324–27.

Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:2008–10.

Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:136–44.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10–14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:421–3.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Kalogeropoulos A, Nicolaides KH. Evolution of the lambda or twin/chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997;89:439–41.

Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience. *BJOG* 2003;110:276–80.

Van Allen MI, Smith DW & Shepard TH. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: study of 14 twin pregnancies with acardius. *Semin Perinatol* 1983;7:285–93.

Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaides KH. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:224–7.