



**Badanie ultrasonograficzne
między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży**

Kypros H. Nicolaidis

Piotr Węgrzyn

Badanie ultrasonograficzne
między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży

Fetal Medicine Foundation, London 2004

Badanie ultrasonograficzne między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży

Kypros H. Nicolaides, Piotr Węgrzyn

© Copyright by Fetal Medicine Foundation, London 2004

Tłumaczenie z języka angielskiego i redakcja wydania polskiego:
Piotr Węgrzyn

Książka rekomendowana przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne,
Sekcję Terapii Płodu i Sekcję Ultrasonograficzną

Wszystkie prawa zastrzeżone.

Żaden z fragmentów tej książki nie może być publikowany
w jakiegokolwiek formie bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy.
Dotyczy to także fotokopii i mikrofilmów oraz rozpowszechniania
za pośrednictwem nośników elektronicznych.

Autorzy, tłumacz i wydawca dotożyli wszelkich starań, aby informacje dotyczące
wymienionych w publikacji procedur medycznych zostały właściwie podane.
Nie mogą jednak ponosić odpowiedzialności za nieprawidłowe stosowanie
procedur medycznych.

Termedia sp. z o.o.
ul. Kleeberga 8
61-615 Poznań
e-mail: termedia@termedia.pl
<http://www.termedia.pl>

ISBN 83-89825-10-4

Dla Herodotosa i Despiny

SPIS TREŚCI

Wstęp	7
1. DIAGNOSTYKA ZABURZEŃ CHROMOSOMALNYCH W 1. TRYMESTRZE CIĄŻY	9
Rosalinde Snijders, Kypros Nicolaides	
Diagnostyka zaburzeń chromosomalnych	10
Skryning w kierunku zaburzeń chromosomalnych	13
Indywidualne ryzyko zaburzeń chromosomalnych	17
Pomiar grubości przezierności karkowej	25
Porównanie postaw kobiet do przeprowadzania skryningu w 1. i 2. trymestrze ciąży	47
2. ULTRASONOGRAFICZNE OBJAWY ZABURZEN CHROMOSOMALNYCH	51
Victoria Heath, Kypros Nicolaides	
Badanie ultrasonograficzne w 1. trymestrze	51
Badanie ultrasonograficzne w 2. trymestrze	65
3. PRAWIDŁOWY KARIOTYP I ZWIĘKSZONA GRUBOŚĆ PRZEZIerności KARKOWEJ	79
Athena Souka, Constantin von Kaisenberg, Kypros Nicolaides	
Rokowanie u płodów ze zwiększoną grubością NT	80
Anomalie rozwojowe związane ze zwiększonym NT	82
Patofizjologiczne podłoże zwiększonej grubości NT	94
Postępowanie w ciąży ze zwiększonym NT u płodu	97
4. CIĄŻA MNOGA	103
Neil Sebire, Kypros Nicolaides	
Częstość występowania i epidemiologia	104
Określenie zygotyczności i kosmówkowości	105
Kosmówkowość i powikłania ciąży	106
Zaburzenia chromosomalne w ciążach mnogich	113

WSTĘP

W 1866 r. Langdon Down stwierdził, że u pacjentów z trisomią 21 skóra jest mniej elastyczna oraz sprawia wrażenie zbyt obszernej w stosunku do reszty ciała, twarz jest płaska, a nos – mały. W latach 90. przekonano się, że ów nadmiar skóry może zostać uwidoczniony ultrasonograficznie w 3. miesiącu życia wewnątrzmacicznego jako zwiększona tzw. *przezierność karkowza* (NT – *nuchal translucency*). Wykorzystanie pomiaru grubości NT między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży w celu modyfikacji ryzyka, wynikającego z wieku matki, okazało się efektywną metodą skriningową. Umożliwia wykrycie ok. 75 proc. ciąż z trisomią 21 przy *odsetku procedur inwazyjnych* wynoszącym 5 proc. Dzięki dołączeniu oceny wolnej podjednostki β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej oraz związanego z ciążą białka A, wykrywanego w surowicy, można zwiększyć *współczynnik wykrywalności* zaburzeń chromosomalnych między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży do ok. 85–90 proc. W 2001 r. stwierdzono, że u 60–70 proc. płodów z trisomią 21 kość nosowa nie jest widoczna w badaniu ultrasonograficznym między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży. Jeżeli połączymy ocenę jej obecności ze skriningiem biochemicznym i NT – *współczynnik wykrywalności* może osiągnąć ponad 95 proc.

Zwiększona grubość NT umożliwia także zidentyfikowanie znacznego odsetka innych zaburzeń chromosomalnych, wiąże się z występowaniem dużych wad serca i wielkich naczyń oraz licznych zaburzeń genetycznych.

Badanie ultrasonograficzne między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży umożliwia potwierdzenie wieku ciążowego, informacji o tym, że płód jest żywy oraz wczesną diagnozę dużych wad płodu. Oprócz wykrycia ciąży mnogiej badanie ultrasonograficzne w 1. tryme-

strze ciąży pozwala na dokładne określenie kosmówkowości, która jest głównym czynnikiem determinującym rokowanie w ciąży mnogiej.

Podobnie jak w przypadku wprowadzania każdej nowej technologii do praktyki klinicznej jest nieodzowne, aby osoby wykonujące badania ultrasonograficzne między 11^{+0} – 13^{+6} tygodniem ciąży były odpowiednio przeszkolone, a wyniki ich badań poddawane właściwej kontroli. Fundacja Medycyny Płodu wprowadziła proces szkolenia i uzyskiwania certyfikatów w celu zapewnienia wysokich międzynarodowych standardów badań. Certyfikat kompetencji w badaniach ultrasonograficznych między 11^{+0} – 13^{+6} tygodniem ciąży otrzymują sonografiści, którzy wykażą się odpowiednio wysokim poziomem wykonywanych badań i wiedzą dotyczącą anomalii możliwych do zdiagnozowania ultrasonograficznie.

1

DIAGNOSTYKA ZABURZEŃ CHROMOSOMALNYCH W 1. TRYMESTRZE CIĄŻY

W 1866 r. Langdon Down stwierdził, iż u osób dotkniętych trisomią 21, zespołem obecnie nazwanym jego imieniem, skóra sprawia wrażenie zbyt obszernej w stosunku do reszty ciała, nos jest mały, a twarz – płaska. W ostatnim dziesięcioleciu, dzięki rozwojowi ultrasonografii, ocena tych charakterystycznych objawów stała się możliwa już w 3. miesiącu życia wewnątrzmacicznego.

Około 75 proc. przypadków płodów z trisomią 21 ma zwiększony wymiar przezierności karkowej, a u 60–70 proc. nie można uwidocznic kości nosowej (fot. 1. i 2.).



Fot. 1. Płód z podskórną akumulacją płynu w okolicy karku. Dzięki uprzejmości dr Evy Pajkrt, University of Amsterdam



Fot. 2. Obraz ultrasonograficzny 12-tygodniowego płodu dotkniętego trisomią 21, ze zwiększonym wymiarem przezierności karkowej i nieobecną kością nosową

DIAGNOSTYKA ZABURZEŃ CHROMOSOMALNYCH

Diagnostyka nieinwazyjna

Opracowanie metody diagnostyki prenatalnej, opartej na badaniu komórek płodowych izolowanych z krążenia matczynego, było celem intensywnych wysiłków naukowców w ciągu ostatnich 30 lat. Około 10^3 – 10^7 komórek jądrzastych we krwi ciężarnej jest pochodzenia płodowego. Odsetek komórek płodowych w próbce może zostać zwiększony do ok. 1:10 – 1:100 dzięki wykorzystaniu takich technik jak MACS (*magnetic cell sorting*) czy FACS (*fluorescence activated cell sorting*), polegających na przyłączaniu znakowanych magnetycznie lub fluorescencyjnie przeciwciał do specyficznych antygenów obecnych na powierzchni komórek płodowych. Tak przygotowana próbka nie może być jednak poddana tradycyjnym metodom analizy cytogenetycznej ze względu na znaczny stopień zanieczyszczenia komórkami matczynymi. Natomiast, dzięki wykorzystaniu sond specyficznych dla konkretnych chromosomów i techniki fluorescencji *in situ* (FISH – *fluorescent in situ hybridization*), można podejrzewać trisomię u płodu, jeśli badanie wykaże

obecność potrójnego sygnału w jądrach niektórych komórek w próbce krwi matki, która została poddana procesowi zwiększania koncentracji komórek płodowych.

Przy wykorzystaniu istniejących obecnie możliwości technicznych badanie komórek płodowych uzyskanych z krwi obwodowej ciężarnej może znaleźć zastosowanie raczej jako metoda oceny ryzyka niż nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej zaburzeń chromosomalnych. Czułość tej metody jest podobna jak skriningu biochemicznego w surowicy krwi ciężarnej. Jednakże, w przeciwieństwie do tej ostatniej metody, która stosunkowo łatwo daje się wykorzystać do przeprowadzania masowych badań przesiewowych, analiza komórek płodowych we krwi matki jest pracochłonna i wymaga specjalnie przeszkolonego personelu. Dalsze badania powinny być ukierunkowane na ulepszenie technik, pozwalających na zwiększenie stężenia komórek płodowych i automatyzację tego procesu, w celu jednoczesnej analizy większej liczby próbek.

Ostatnio coraz większe zainteresowanie wzbudza obecność wolnego DNA pochodzenia płodowego w surowicy krwi ciężarnej i możliwości oznaczania stężenia DNA płodu o kariotypie 46, XY za pomocą ilościowego PCR. Istnieją sprzeczne doniesienia, dotyczące stężenia wolnego DNA płodu z trisomią 21 w surowicy matki – niektórzy badacze stwierdzili zwiększony poziom, natomiast w innych badaniach jego ilość nie różniła się od wykrywanej u płodów o prawidłowym kariotypie. Możliwości wykorzystania wolnego DNA jako kolejnego markera w badaniach przesiewowych w kierunku trisomii 21 wymagają dalszych badań.

Diagnostyka nieinwazyjna

- Badanie komórek płodowych wyizolowanych z krwi obwodowej ciężarnej może znaleźć zastosowanie raczej jako metoda oceny ryzyka niż nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej zaburzeń chromosomalnych.
- Istnieją sprzeczne doniesienia dotyczące koncentracji wolnego DNA płodu w ciążach z trisomią 21.

Diagnostyka inwazyjna

Amniopunkcja (amniocenteza) genetyczna

Istnieje tylko jedno randomizowane badanie, w którym ryzyko powikłań związanych z amniocentezą genetyczną porównywano do grupy kontrolnej. 4 606 zdrowych kobiet z grupy niskiego ryzyka w wieku 25–34 lat, między 14. a 20. tygodniem ciąży, zostało losowo przydzielonych do grupy, w której wykonywano amniocentezę lub tylko samo badanie ultrasonograficzne (Tabor i wsp., 1986). Całkowite ryzyko utraty ciąży było o 1 proc. wyższe w grupie, w której wykonywano amniocentezę, niż w grupie kontrolnej. W tym samym badaniu stwierdzono również, że amniocenteza była związana ze zwiększonym ryzykiem rozwinięcia się zespołu zaburzeń oddychania i zapalenia płuc u noworodka.

Pod względem technicznym amniocenteza jest możliwa do wykonania także między 10. a 14. tygodniem ciąży. Jednakże, jak wykazano w randomizowanych badaniach, po wczesnej amniocentezie ryzyko poronienia jest o ok. 2 proc. wyższe, a ryzyko wystąpienia stopy końsko-szpotawej o 1,6 proc. wyższe w porównaniu do biopsji kosmówki wykonanej w 1. trymestrze czy amniocentezy w 2. trymestrze.

Biopsja kosmówki

W randomizowanych badaniach stwierdzono, że ryzyko utraty ciąży po biopsji kosmówki wykonanej w 1. trymestrze jest takie samo jak w przypadku amniocentezy w 2. trymestrze. Istnieją pewne kontrowersje dotyczące zwiększonego ryzyka poronienia w przypadku przeczyszkowej biopsji kosmówki.

Można z dużym prawdopodobieństwem założyć, że w ośrodkach posiadających odpowiednie doświadczenie w procedurach inwa-

zynych wykonywanych pod kontrolą USG ryzyko związane z amniocentezą, jak i biopsją kosmówki, niezależnie od przyjętej techniki jest takie samo.

Stwierdzono związek między biopsją kosmówki wykonywaną przed 10. tygodniem ciąży a występowaniem wad płodu w postaci utraty fragmentu lub też całej kończyny oraz niedorozwoju zuchwy i języka. Wobec tego biopsja kosmówki musi być wykonywana jedynie powyżej 11. tygodnia ciąży przez odpowiednio wyszkolonych lekarzy.

Diagnostyka inwazyjna

- Diagnostyka zaburzeń chromosomalnych u płodu wymaga wykonywania procedur inwazyjnych.
- Ryzyko poronienia związane z biopsją kosmówki w 1. trymestrze ciąży jest takie samo jak w wyniku amniocentezy w 2. trymestrze.
- Nie należy wykonywać amniocentezy przed końcem 15. tygodnia ciąży, a biopsji kosmówki przed ukończeniem 11. tygodnia ciąży.
- Procedury inwazyjne mogą być wykonywane tylko przez odpowiednio wyszkolonych i doświadczonych lekarzy.

SKRINING W KIERUNKU ZABURZEŃ CHROMOSOMALNYCH

W badaniach przesiewowych w kierunku trisomii 21 określenie *dodatni wynik testu przesiewowego (screen positive)* jest używane zamiennie z *odsetkiem procedur inwazyjnych (invasive testing rate)* , ponieważ większość kobiet z *dodatnim wynikiem testu przesiewowego* wybiera wykonanie procedury inwazyjnej i z *odsetkiem wyników fałszywie dodatnich (FPR – false positive rate)* , jako że przeważająca większość płodów w tej grupie ma prawidłowy zestaw chromosomów.

Pierwsza metoda skriningu w kierunku trisomii 21, wprowadzona na początku lat 70., była oparta na stwierdzonej zależności między ryzykiem wystąpienia zespołu Downa u dziecka a wiekiem matki. Ponieważ było oczywiste, że amniocenteza niesie ze sobą zwiększone ryzyko poronienia, w powiązaniu z kosztami przeprowadzania procedury, oznaczało to, że nie można inwazyjnej diagnostyki prenatalnej wykonywać u wszystkich ciężarnych. W związku z tym początkowo amniocentezę oferowano tylko kobietom, które przekroczyły 40. rok życia. Ponieważ stosowanie amniocentezy stawało się coraz bardziej rozpowszechnione i wydawało się *bezpieczne*, obniżono dolną granicę wieku do 35. roku życia. W wyniku tego poszerzona grupa *wysokiego ryzyka* objęła 5 proc. populacji ciężarnych.

W ciągu ostatnich 30 lat wykrystalizowały się dwa dominujące sposoby podejścia do kwestii badań przesiewowych. Pierwszy, spotykany głównie w państwach, w których funkcjonuje prywatny system ochrony zdrowia, identyfikuje grupy zwiększonego ryzyka, opierając się na granicy wieku wynoszącej 35 lat lub odpowiadającej jej liczbowej wartości ryzyka. Jako że średni wiek kobiet zachodzących w ciążę w krajach rozwiniętych znacząco wzrósł w ostatnich latach, zdefiniowana w powyższy sposób grupa *wysokiego ryzyka* obejmuje ok. 15 proc. populacji ciężarnych. Drugi, w krajach z powszechnym, czyli bezpłatnym systemem ochrony zdrowia, przyjmuje odmienną zasadę – oferowanie diagnostyki inwazyjnej grupie 5 proc. kobiet obarczonych największym ryzykiem, w związku z czym dolna granica wieku w ciągu ostatnich 20 lat wzrosła z 35. do 38. roku życia. Przy ustaleniu granicy wieku dla grupy *wysokiego ryzyka* na poziomie 38 lat, w 5 proc. populacji ciężarnych mieści się ok. 30 proc. przypadków zespołu Downa.

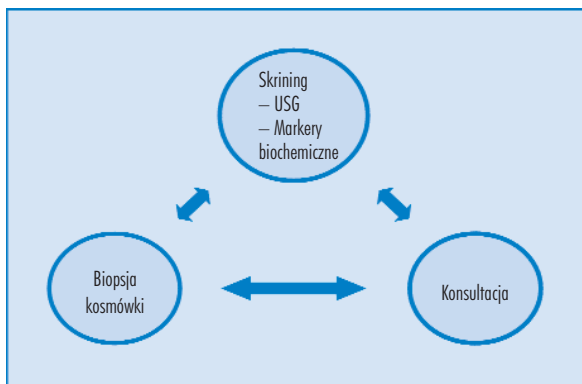
Pod koniec lat 80. wprowadzono nową metodę badań przesiewowych uwzględniającą oprócz wieku matki także stężenia określonych substancji pochodzenia płodowo-łożyskowego we krwi cięż-

zarnej. W 16. tygodniu ciąży mediana stężenia α -fetoproteiny (AFP), nieskoniugowanego estriolu (uE_3), ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (hCG całkowitego i wolnej podjednostki β) i inhibiny-A w trisomii 21 różni się na tyle istotnie od obserwowanych w ciążach prawidłowych, że można zastosować analizę odpowiednich kombinacji tych markerów biochemicznych dla zidentyfikowania grupy *wysokiego ryzyka*. Ta metoda skriningu jest bardziej efektywna niż oparta jedynie na wieku matki i, przy takim samym odsetku *procedur inwazyjnych* (ok. 5 proc.), umożliwia zidentyfikowanie ok. 50–70 proc. płodów z trisomią 21.

W latach 90. wprowadzono skrining oparty na pomiarze przezierności karkowej u płodu między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży. Ta metoda pozwala zidentyfikować 75 proc. przypadków zespołu Downa przy *odsetku wyników dodatnich (screen-positive rate)* wynoszącym ok. 5 proc.

Kolejnym krokiem było opracowanie modelu łączącego wiek matki, NT i markery biochemiczne (wolna podjednostka β -hCG i specyficzne dla ciąży białko A wykrywane w surowicy – PAPP-A – *pregnancy-associated plasma protein A*), co umożliwia wykrycie w 1. trymestrze ciąży 85–90 proc. nieprawidłowych płodów. Co więcej, rozwój nowoczesnych metod biochemicznych, umożliwiających otrzymanie wyniku w ciągu ok. 30 minut, pozwolił na wprowadzenie jednoetapowego systemu oceny ryzyka (OSCAR – *One-Stop Clinic for Assessment of Risk*) (ryc. 1.).

W 2001 r. wykazano, że u 60–70 proc. płodów z trisomią 21 kość nosowa nie jest widoczna w trakcie badania ultrasonograficznego między 11⁺⁰ a 13⁺⁶ tygodniem ciąży. Wstępne wyniki pozwalają sądzić, iż może to pozwolić na zwiększenie *współczynnika wykrywalności (DR – detection rate)* połączonego badania ultrasonograficznego i skriningu w surowicy krwi matki w 1. trymestrze do ponad 95 proc. (tab. 1.).



Ryc. 1. Ryzyko wystąpienia aberracji chromosomalnych można obliczyć na podstawie kombinacji wieku ciężarnej, ultrasonograficznego pomiaru NT u płodu, oceny obecności kości nosowej i stężenia wolnej podjednostki β -hCG i PAPP-A w surowicy krwi w ramach jednodniowej procedury OSCAR między 11^{+0} – 13^{+6} tygodniem ciąży. Po konsultacji pacjentka decyduje, czy zależy jej na oznaczeniu kariotypu płodu, co wymaga biopsji kosmówki, której wykonanie jest możliwe jeszcze podczas tej samej wizyty

Tab. 1. Porównanie współczynników wykrywalności (DR) przy odsetku wyników fałszywie dodatnich = 5 proc. dla różnych metod skryningu w kierunku trisomii 21. W badaniach przesiewowych w kierunku trisomii 21, określenie dodatni wynik testu przesiewowego jest używane zamiennie z odsetkiem procedur inwazyjnych, ponieważ większość kobiet z dodatnim wynikiem testu przesiewowego wybiera wykonanie procedury inwazyjnej i z odsetkiem wyników fałszywie dodatnich, gdyż przeważająca większość płodów w tej grupie ma prawidłowy zestaw chromosomów

Metody skryningu	DR (%)
Wiek ciężarnej	30
Wiek i markery biochemiczne w surowicy między 15.–18. t.c.	50–70
Wiek i NT między 11^{+0} – 13^{+6} t.c.	70–80
Wiek, NT, wolna podjednostka β -hCG i PAPP-A między 11^{+0} – 13^{+6} t.c.	85–90
Wiek, NT, kość nosowa między 11^{+0} – 13^{+6} t.c.	90
Wiek, NT, kość nosowa, wolna podjednostka β -hCG i PAPP-A między 11^{+0} – 13^{+6} t.c.	95

hCG: ludzka gonadotropina łożyskowa, PAPP-A: specyficzne dla ciąży białko A wykrywane w surowicy

INDYWIDUALNE RYZYKO ZABURZEŃ CHROMOSOMALYCH

W przypadku każdej kobiety istnieje ryzyko, że jej dziecko będzie obciążone anomaliami chromosomalnymi. Aby oszacować *indywidualną* wartość ryzyka dla konkretnej pacjentki, należy wziąć pod uwagę *ryzyko wstępne*, które zależy od wieku matki i zaawansowania ciąży (w tygodniach), i pomnożyć uzyskaną liczbę przez określony czynnik, czyli tzw. *iloraz prawdopodobieństwa* (LR – *likelihood ratio*), jego zaś wartość zależy od wyniku testu przesiewowego. Opisaną procedurę należy powtórzyć tyle razy, ile testów i badań wykonano w czasie ciąży, ponieważ każde dostarcza niezależnego LR.

Wartość ilorazu prawdopodobieństwa dla określonego ultrasonograficznego czy biochemicznego parametru, czy wartości pomiaru, oblicza się, dzieląc odsetek płodów dotkniętych zaburzeniami chromosomalnymi, u których występuje ten parametr (określone odchylenie od normy stwierdzone ultrasonograficznie czy zmienione wartości stężeń badanych substancji), przez odsetek płodów prawidłowych obciążonych takim parametrem/pomiarem.

Za każdym razem, gdy test jest przeprowadzany, *ryzyko wstępne* mnoży się przez LR dla danego testu, aby obliczyć nowe ryzyko, którego wartość z kolei staje się wartością wstępną dla kolejnego testu (Snijders i Nicolaides, 1996). Procedura *skriningu sekwencyjnego* wymaga założenia, że poszczególne testy nie są ze sobą powiązane. Jeśli testy nie są od siebie niezależne, aby obliczyć LR konieczne jest zastosowanie bardziej wyrafinowanych technik statystycznych, takich jak analiza wieloczynnikowa. Dzięki wprowadzeniu systemu OSCAR, cały proces *skriningu sekwencyjnego* może być przeprowadzony w trakcie jednej wizyty ok. 12. tygodnia ciąży (ryc. 1.).

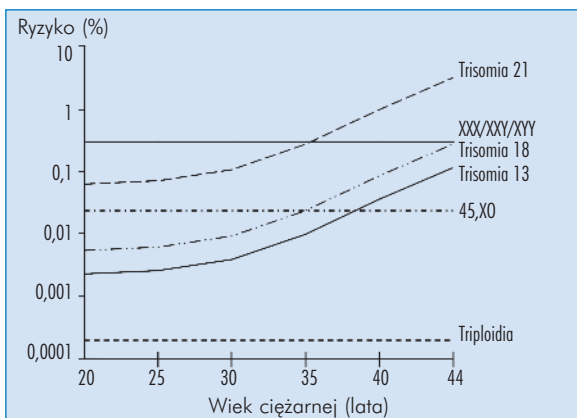
Skryning sekwencyjny

- W przypadku każdej kobiety istnieje określone ryzyko, że płód będzie obciążony aberracją chromosomalną.
- Ryzyko wstępne zależy od wieku matki i zaawansowania ciąży.
- Indywidualne ryzyko, specyficzne dla każdej pacjentki, oblicza się, mnożąc ryzyko wstępne przez poszczególne LR, które zależą od wyników serii badań/testów przesiewowych przeprowadzonych w czasie ciąży, w określonych jej tygodniach.
- Za każdym razem, gdy wykonuje się badanie przesiewowe, ryzyko wstępne mnoży się przez LR dla danego testu/badania, otrzymując w ten sposób liczbę, która następnie staje się nową wartością ryzyka wstępnego dla kolejnego testu.

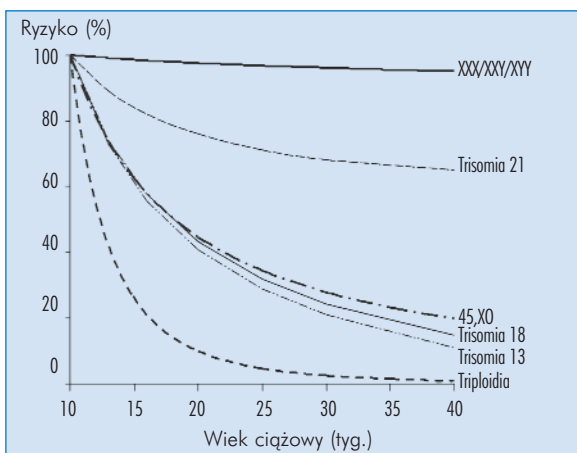
Wiek matki i tydzień ciąży

Ryzyko wystąpienia wielu aberracji chromosomalnych rośnie wraz z wiekiem matki (ryc. 2.). Natomiast maleje wraz z zaawansowaniem ciąży, ponieważ płód dotknięty zaburzeniami chromosomalnymi jest obciążony większym ryzykiem obumarcia *in utero* niż płód prawidłowy (ryc. 3.).

Wartości ryzyka urodzenia dziecka z trisomią 21 związanego z wiekiem matki są oparte na badaniach przeprowadzonych przed upowszechnieniem diagnostyki prenatalnej (Hecht i Hook, 1994). W ciągu ostatnich 15 lat, ze względu na wprowadzenie badań przesiewowych w kierunku zaburzeń chromosomalnych z zastosowaniem markerów biochemicznych we krwi ciężarnej i skryningu ultrasonograficznego na różnych etapach zaawansowania ciąży, stało się konieczne ustalenie ryzyka wystąpienia aberracji chromosomalnych, opartego na wieku matki i specyficznego dla określonego tygodnia ciąży (Snijders i wsp., 1995, 1999). Uzyskane wartości były oparte na porównaniu częstości występowania trisomii 21 wśród noworodków i częstości jej wykrywania u kobiet w tym samym wieku, w okresach



Ryc. 2. Ryzyko wystąpienia zaburzeń chromosomalnych związane z wiekiem matki



Ryc. 3. Ryzyko wystąpienia zaburzeń chromosomalnych w odniesieniu do wieku ciążowego. Linie obrazują zmiany wartości ryzyka w stosunku do jego wielkości w 10. tygodniu ciąży

cięży, kiedy wykonywano amniocentezę w 2. lub biopsję kosmówki w 1. trymestrze ciąży.

Odsetek płodów z trisomią 21, które samoistnie obumierają wewnątrzmacicznie między 12. (kiedy to najczęściej przeprowadza się skrining NT) a 40. tygodniem ciąży, wynosi ok. 30 proc., natomiast między 16. (gdy wykonuje się badania z wykorzystaniem parametrów biochemicz-

nych we krwi matki w 2. trymestrze) a 40. tygodniem wynosi ok. 20 proc. W podobny sposób oszacowano ryzyko dla innych zaburzeń chromosomalnych. Ryzyko wystąpienia trisomii 18 i 13 rośnie wraz z wiekiem matki i maleje wraz z zaawansowaniem ciąży – między 12. a 40. tygodniem odsetek poronień i wewnątrzmacicznego obumarcia płodu wynosi ok. 80 proc. (tab. 2.). Zespół Turnera występuje zwykle w wyniku utraty chromosomu X pochodzenia ojcowskiego i co za tym idzie, częstość występowania kariotypu 45,X, w przeciwieństwie do trisomii nie jest związana z wiekiem matki. Częstość występowania zespołu Turnera wynosi 1:1 500 w 12., 1:3 000 w 20. i 1:4 000 w 40. tygodniu ciąży. Ryzyko wystąpienia innych zaburzeń związanych z chromosomami płciowymi (47,XXX, 47,XXY i 47,XYY) nie wykazuje związku z wiekiem matki i wynosi 1: 500, niezależnie od tygodnia ciąży, ponieważ nie zwiększają one prawdopodobieństwa wewnątrzmacicznej śmierci płodu. Poliploidia dotyczy ok. 2 proc. rozpoznanych ciężych, lecz wiąże się z tak wysoką śmiertelnością wewnątrzmaciczną, iż jest niezwykle rzadko obserwowana wśród żywo urodzonych noworodków. Częstość jej występowania wynosi odpowiednio 1:2 000 w 12. i 1:250 000 w 20. tygodniu ciąży.

Wiek matki i stopień zaawansowania ciąży a wartość ryzyka

- Ryzyko wystąpienia trisomii rośnie wraz z wiekiem matki.
- W przypadku zespołu Turnera i triploidii ryzyko nie zmienia się z wiekiem matki.
- Im mniejsze zaawansowanie ciąży, tym większe ryzyko aberracji chromosomalnych.
- Odsetek płodów z trisomią 21, które obumierają wewnątrzmacicznie między 12. (kiedy to najczęściej przeprowadza się skrining NT) a 40. tygodniem ciąży, wynosi ok. 30 proc., natomiast między 16. (kiedy wykonuje się badania z wykorzystaniem markerów biochemicznych we krwi matki w 2. trymestrze) a 40. tygodniem wynosi ok. 20 proc.
- W trisomii 18 i 13 oraz zespole Turnera ryzyko obumarcia wewnątrzmacicznego między 12. a 40. tygodniem ciąży wynosi ok. 80 proc.

Wcześniejsza ciąża z zaburzeniami chromosomalnymi

Ryzyko ponownego wystąpienia trisomii w kolejnej ciąży jest wyższe niż należałoby się spodziewać wyłącznie w oparciu o wiek matki. U kobiety, u której w wywiadzie występuje ciąża z trisomią 21, ryzyko ponownego wystąpienia zespołu Downa jest o 0,75 proc. wyższe niż wynikałoby to z jej wieku w czasie przeprowadzania testu. Wobec tego dla kobiety w wieku 35 lat, u której w poprzedniej ciąży stwierdzono płód z zespołem Downa, czy też która urodziła dziecko z tym zespołem, ryzyko w 12. tygodniu ciąży rośnie z 1:249 (0,40 proc.) do 1:87 (1,15 proc.), a dla 25-letniej ciężarnej wzrasta odpowiednio z 1:946 (0,106 proc.) do 1:117 (0,856 proc.).

Wy tłumaczeniem tego zjawiska może być występowanie ojcowskiego mozaicyzmu lub defektu genetycznego, prowadzącego do zaburzenia prawidłowego procesu dysjunkcji, w związku z czym ryzyko w tej grupie znacznie wzrasta. Dotyczy to niewielkiego odsetka (mniej niż 5 proc.) par, u których w wywiadzie występuje ciąża z zespołem Downa. Jednakże u większości par (ponad 95 proc.) ryzyko nawrotu nie jest zwiększone. Dostępne obecnie dane sugerują, że ryzyko ponownego wystąpienia trisomii dotyczy tylko konkretnego chromosomu i w związku z tym w większości przypadków najbardziej prawdopodobną przyczyną jest ojcowski mozaicyzm.

Ryzyko ponownego wystąpienia zaburzeń chromosomalnych

- Wystąpienie w wywiadzie wcześniejszej ciąży z trisomią 21 lub urodzenie dziecka z tym zespołem powodują zwiększenie ryzyka wstępnego w obecnej ciąży o 0,75 proc.
- Wzrost ryzyka ponownego wystąpienia trisomii jest ograniczony do konkretnego chromosomu.

Tab. 2. Szacunkowa wartość ryzyka wystąpienia trisomii 21, 18 i 13 w oparciu o wiek matki i tydzień ciąży (ryzyko = 1/wartość podana w tabeli)

Wiek matki (lata)	Trisomia 21				Trisomia 18				Trisomia 13			
	tydzień ciąży				tydzień ciąży				tydzień ciąży			
	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

Przezierność karkowa u płodu

Przezierność karkowa u płodu w warunkach prawidłowych rośnie wraz z wiekiem ciążowym i długością ciemieniowo-siedzeniową (CRL – *crown-rump length*). Dla danego CRL każda wartość pomiaru NT wiąże się z wartością LR, przez którą należy pomnożyć *ryzyko wstępne* obliczone na podstawie wieku matki i wieku ciążowego w czasie badania. Otrzymana liczba odpowiada nowej wartości ryzyka. Im większe NT – tym wyższe LR, a co za tym idzie obliczona nowa wartość *indywidualnego ryzyka*. Odwrotnie, im

mniej niż NT, tym mniejsze LR i w konsekwencji *indywidualne ryzyko* (ryc. 4.).

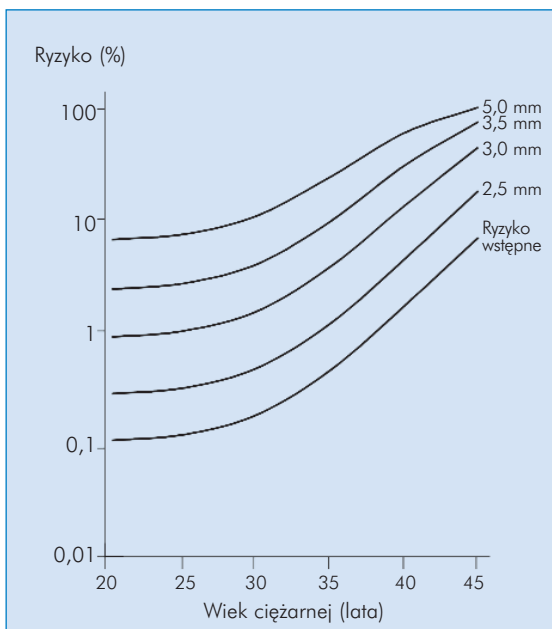
Kość nosowa i inne markery ultrasonograficzne w 1. trymestrze

Między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży nie udaje się uwidocznić ultrasonograficznie kości nosowej u ok. 60–70 proc. płodów z trisomią 21 i tylko u ok. 2 proc. płodów z prawidłowym zestawem chromosomów. Nieprawidłowości falowego wykresu przepływu w przewodzie żylnym obserwuje się u ok. 80 proc. płodów z trisomią 21 i jedynie u 5 proc. z normalnym kariotypem.

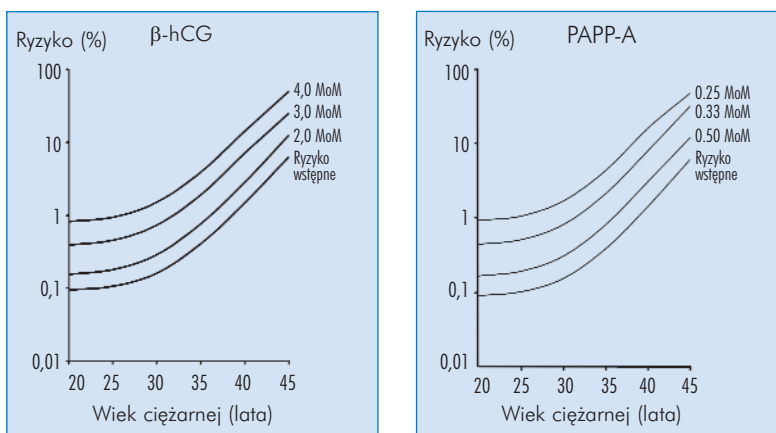
Podobnie, częstość występowania innych markerów ultrasonograficznych, takich jak *omphalocele*, *megacystis* czy obecność pojedynczej tętnicy pępowinowej jest wyższa w niektórych zaburzeniach chromosomalnych niż u płodów prawidłowych. Każdy z tych markerów jest związany z określonym LR. W przypadku stwierdzenia obecności któregośkolwiek z markerów należy pomnożyć *ryzyko wstępne* przez wartość LR z nim związaną, tak aby obliczyć nowe *indywidualne ryzyko*.

Markery biochemiczne w surowicy krwi matki w 1. trymestrze ciąży

Poziom wolnej podjednostki β -hCG we krwi matki w warunkach prawidłowych spada wraz z wiekiem ciążowym, natomiast w ciążach z trisomią 21 jej stężenie jest zwiększone. Z kolei poziom PAPP-A w warunkach prawidłowych rośnie z wiekiem ciążowym, natomiast w trisomii 21 jest obniżony. Dla określonego wieku ciążowego każde stężenie β -hCG i PAPP-A odpowiada LR, przez które należy pomnożyć *ryzyko wstępne*, tak aby obliczyć nową wartość ryzyka. Im większe jest stężenie β -hCG i im mniejsze PAPP-A, tym większe jest ryzyko wystąpienia trisomii 21 (ryc. 5.).



Ryc. 4. Zmiana wartości *ryzyka wstępnego*, wynikającego z wieku matki, dla ciąży w 12. tygodniu ciąży w zależności od wartości pomiaru NT (podanej w mm w prawym górnym rogu wykresu)



Ryc. 5. Związane z wiekiem *ryzyko wstępne* wystąpienia trisomii 21 w 12. tygodniu ciąży i jego zmiany w zależności od poziomu wolnego β-hCG i PAPP-A w surowicy krwi ciężarnej

POMIAR GRUBOŚCI PRZEZIernoŚCI KARKOWEJ

Cystic hygroma, nuchal edema i przezierność karkowa

W 2. i 3. trymestrze ciąży nieprawidłowe nagromadzenie płynu w okolicy karkowej u płodu może być sklasyfikowane jako *cystic hygroma* lub *nuchal edema*. W ok. 75 proc. przypadków *cystic hygroma* wiąże się z zaburzeniami chromosomalnymi, z czego 95 proc. to zespół Turnera. *Nuchal edema* ma zróżnicowaną etiologię; zaburzenia chromosomalne stwierdza się u ok. 1/3 płodów i w 75 proc. przypadków dotyczy to trisomii 21 lub 18. *Nuchal edema* jest również związana z wadami układu krążenia i oddechowego, dysplazjami szkieletowymi, infekcjami wrodzonymi oraz zaburzeniami metabolicznymi i hematologicznymi. W związku z powyższym rokowanie w *nuchal edema* jest złe.

W 1. trymestrze ciąży termin przezierność (*translucency*) jest używany niezależnie, czy stwierdza się przegrody, czy też nie i czy dotyczy tylko okolicy karkowej, a także czy rozciąga się na pozostałe części ciała płodu. Podczas 2. trymestru ciąży płyn zgromadzony w przezierności karkowej zwykle się wchłania, a jedynie w nielicznych przypadkach ewoluuje w kierunku *nuchal edema* lub *cystic hygroma*, którym może towarzyszyć obrzęk uogólniony. Na podstawie obrazu ultrasonograficznego przezierności nie można przewidzieć ani rodzaju aberracji chromosomalnej ani rokowania dla konkretnego płodu.

Zwiększony wymiar NT jest związany z trisomią 21, zespołem Turnera, innymi zaburzeniami chromosomalnymi, jak też z wieloma wadami wrodzonymi czy defektami genetycznymi. Częstość występowania i rodzaj nieprawidłowości są raczej związane z grubością niż z obrazem ultrasonograficznym NT. Poza tym, możliwe jest ustalenie standardów i przeprowadzenie audytu dla pomiaru NT, lecz nie dla kryterium polegającego na subiektywnej ocenie jego obrazu ultrasonograficznego.

Przezierność karkowa – definicja

- Przeziernością karkową nazywamy obraz ultrasonograficzny, odpowiadający podskórnemu nagromadzeniu płynu w okolicy karkowej u płodu w 1. trymestrze ciąży.
- Termin przezierność jest używany, niezależnie od tego czy stwierdzamy przegrody, czy nie i czy jest ograniczony tylko do okolicy karkowej, a także czy rozciąga się na całe ciało płodu.
- Ryzyko wystąpienia aberracji chromosomalnych i innych zaburzeń wrodzonych jest raczej związane z grubością niż z obrazem ultrasonograficznym przezierności karkowej.
- W czasie 2. trymestru przezierność zwykle ulega wchłonięciu, a tylko w nielicznych przypadkach ewoluuje w kierunku rozwoju *nuchal edema* lub *cystic hygroma*, którym może towarzyszyć obrzęk uogólniony.

Pomiar przezierności karkowej

Warunkiem uzyskania wiarygodnego i powtarzalnego pomiaru NT jest odpowiednie przeszkolenie sonografisty i ścisłe przestrzeganie standardów dotyczących techniki badania.

Wiek ciążowy i długość ciemieniowo-siedzeniowa

Optymalny wiek ciążowy dla pomiaru NT mieści się między 11^{+0} i 13^{+6} tygodniem ciąży. Minimalna wartość CRL to 45 mm, a maksymalna – 84 mm.

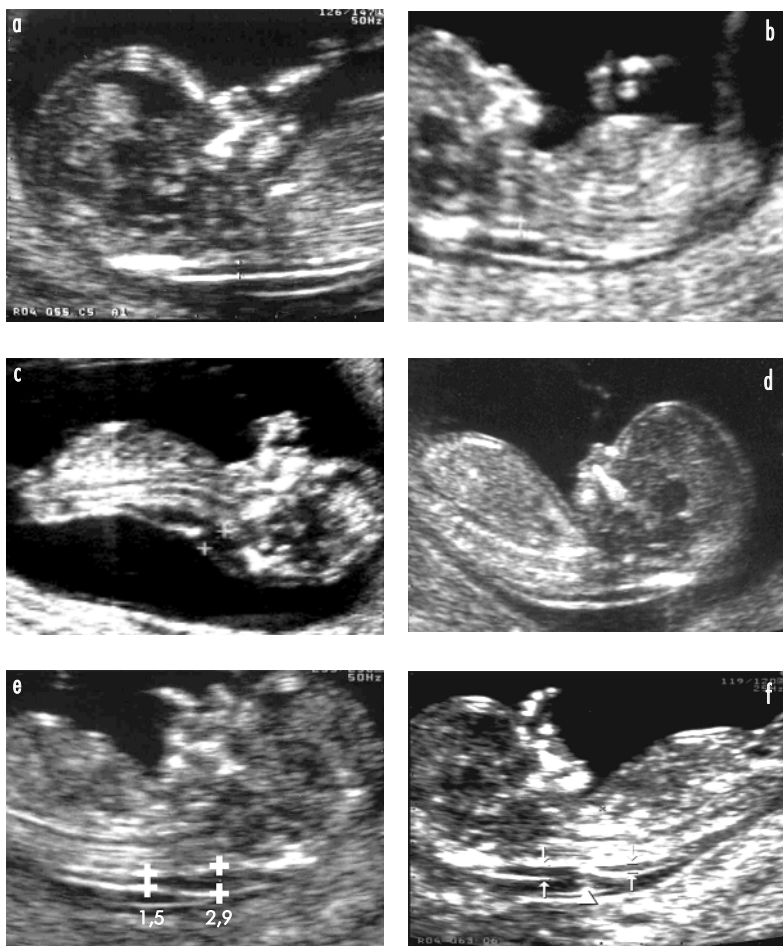
Dolną granicę dla pomiaru NT ustalono na 11. tydzień ciąży z dwóch powodów. Po pierwsze, stwierdzono, że biopsja kosmówki wykonywana wcześniej jest związana z występowaniem wrodzonych ubytków kończyn. Po drugie, wiele poważnych wad płodu można zdiagnozować w trakcie skriningu NT pod warunkiem, że wiek ciążowy wynosi co najmniej 11 tygodni. Przykładowo, nie

można zdiagnozować, czy wykluczyć *akranii*, a co za tym idzie *anencephalii* przed 11. tygodniem ciąży, ponieważ ultrasonograficzna ocena kostnienia czaszki płodu nie jest wiarygodna we wcześniejszym okresie. Ocena czterech jam serca płodu i skrzyżowania wielkich naczyń jest możliwa dopiero po 10. tygodniu. Między 8. a 10. tygodniem ciąży wszystkie płody wykazują fizjologiczne *omphalocele*, zawierające część jelita, i widoczne w postaci hiperechogenicznej masy w okolicy przyczepu brzuszego pępowiny. Wobec tego nie można w sposób pewny wykluczyć, ani zdiagnozować *omphalocele* w tym okresie. Pęcherz moczowy u płodu udaje się uwidocznic zaledwie w 50 proc. przypadków w 10. tygodniu ciąży, w 80 proc. w 11., a u wszystkich płodów przed ukończeniem 12. tygodnia.

Przyczyną, dla której ustalono górną granicę na 13 tygodni i 6 dni, było stwierdzenie wyższej częstości nieprawidłowej akumulacji płynu u płodów z zaburzeniami chromosomalnymi przed 14. niż między 14. a 18. tygodniem ciąży. Prawdopodobieństwo uzyskania pomiaru między 10. a 13. tygodniem wynosi 98–100 proc., natomiast w 14. tygodniu spada do 90 proc., ponieważ płód przyjmuje bardziej wierzchołkową pozycję, co utrudnia uzyskanie prawidłowego obrazu. Wczesne postawienie diagnozy pozwala na podjęcie odpowiednich przygotowań przed urodzeniem chorego dziecka, zapewnienie właściwej opieki medycznej i pomocy psychologicznej.

Obraz i pomiary

Przezierność karkową u płodu należy oceniać za pomocą aparatów ultrasonograficznych o odpowiednio wysokiej rozdzielczości, wyposażonych w funkcję *video-loop* i umożliwiających pomiar z dokładnością do 0,1 mm. W 95 proc. można zmierzyć NT sondą przezbrzuszną, a w pozostałych 5 proc. przypadków konieczne jest zastosowanie sondy przezpochwowej. Wyniki pomiarów przeprowadzonych przy użyciu obu rodzajów sond są zbliżone.



Fot. 3. Obraz ultrasonograficzny 12-tygodniowego płodu. Na wszystkich sześciu fotografiach widać prawidłową strzałkową płaszczynę przekroju. Prawidłowy obraz dla pomiaru NT przedstawia fot. (a), ponieważ widać tylko głowę i klatkę piersiową płodu, błona ograniczająca zewnętrzne granice NT może być odróżniona od cieńszej błony owodniowej; (b) – powiększenie jest niewystarczające dla dokładnego zmierzenia NT; (c) – głowa płodu znajduje się w pozycji odgiętowej, a w (d) – przygiętowej; (e) – należało dokonać pomiaru NT w jego największym wymiarze; (f) – sznur pępowinowy jest owinięty wokół szyi. W takim przypadku pomiar należy dokonać poniżej i powyżej pępowiny, a średnią wykorzystać do kalkulacji ryzyka

Gdy wykonywany jest pomiar NT na ekranie aparatu powinna być widoczna tylko głowa i górna część klatki piersiowej płodu (fot. 3a.). Powiększenie powinno być jak największe, tak aby pozwalało na pomiar z dokładnością umożliwiającą, przy nieznacznym przemieszczeniu znacznika, zmianę odczytu o 0,1 mm. Niezależnie od tego, czy powiększamy obraz przed czy po jego zatrzymaniu (*pre-* lub *post freeze zoom*), istotne jest, aby odpowiednio zmniejszyć jego jasność (*gain*). Jeżeli obraz będzie zbyt jasny, linie ograniczające przezierność karkową zostaną rozmyte, co może spowodować niedoszacowanie pomiaru.

Dla dokładnego zmierzenia przezierności karkowej należy uzyskać prawidłowy przekrój strzałkowy, podobny jak dla pomiaru CRL, a płód powinien znajdować się w neutralnej pozycji. Jeśli szyja płodu jest nadmiernie wyprostowana, może to prowadzić do zawyżenia pomiaru NT nawet o 0,6 mm, a gdy głowa jest przygięta do klatki piersiowej do zaniżenia o 0,4 mm. Trzeba dołożyć należytej staranności, aby rozróżnić skórę płodu i błonę owodni, ponieważ w tym okresie ciąży obie te struktury widoczne są jako cienkie błony i wyglądają podobnie (fot. 3a.). W tym celu należy poczekać na spontaniczne ruchy płodu lub sprawić, aby oddalił się on od błony owodniowej – można poprosić ciężarną, aby zakaszła lub delikatnie *popukać* w jej powłoki brzuszne.

Należy zawsze mierzyć NT w jego największym wymiarze między skórą a tkanką miękką, pokrywającą szyjny odcinek kręgosłupa (fot. 3e.). Te struktury stanowią z anatomicznego punktu widzenia granice przezierności karkowej, która jest, jak wspomniano wcześniej, nagromadzeniem płynu pod skórą w okolicy karkowej. Znaczniki w kształcie równoramiennego krzyża używane do pomiaru powinny być umieszczone na hiperechogenicznych liniach ograniczających NT tak, aby poprzeczne ramię znacznika było praktycznie niewidoczne. Nie może znajdować się w hipoechogenicznym obszarze wypełnionym przez płyn, stanowiącym prze-

zierność karkową. Podczas badania należy wykonać kilka pomiarów, a do obliczania ryzyka należy wykorzystać największy z nich.

W 5–10 proc. przypadków zdarza się, że pępowina jest owinięta wokół szyi płodu, co może prowadzić do zawyżenia pomiaru NT. Wymiary NT powyżej i poniżej pępowiny są różne i dlatego w obliczaniu ryzyka najbardziej właściwe jest zastosowanie średniej z obu pomiarów (fot. 3f.).

Nie wykazano związku między wielkością NT a przynależnością do określonej grupy etnicznej, liczbą przebytych ciąż i porodów, paleniem papierosów, właściwą kontrolą glikemii w cukrzycy, wykorzystaniem technik wspomaganego rozrodu, krwawieniem we wczesnej ciąży czy też płcią płodu.

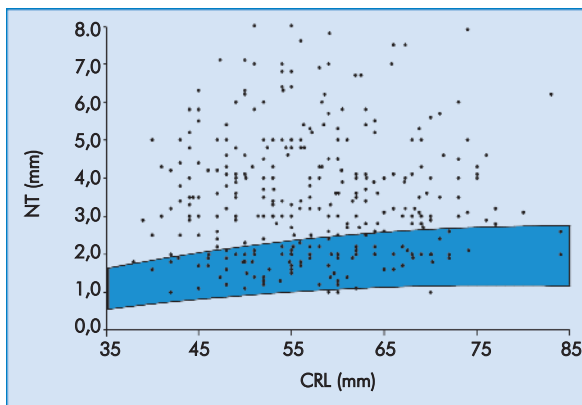
Różnice pomiaru NT między sonografistami i rozkład wartości pomiarów u tego samego płodu, wykonanych przez jednego badającego, mieszczą się w zakresie poniżej 0,5 mm w 95 proc. przypadków.

Odchylenia pomiaru od wartości prawidłowych

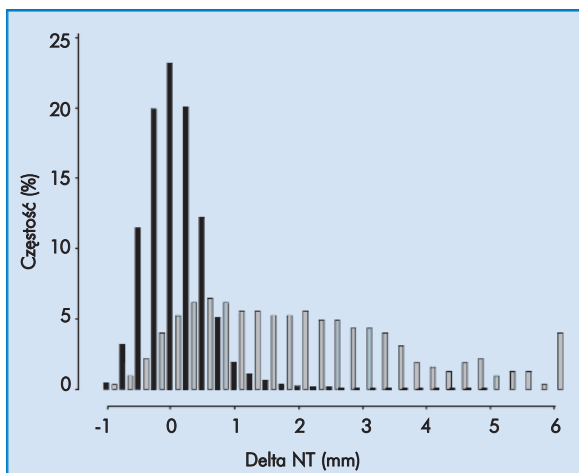
Przezierność karkowa w warunkach fizjologicznych rośnie wraz ze wzrostem CRL i dlatego podczas oceny NT należy wziąć pod uwagę wiek ciążowy. W badaniu, które objęło 96 127 ciąż, mediana i 95. centyl dla CRL=45 mm wyniosły odpowiednio 1,2 i 2,1 mm i analogicznie dla CRL=84 mm – 1,9 i 2,7 mm (Snijders i wsp., 1998).

W prenatalnych badaniach przesiewowych *ryzyko indywidualne*, specyficzne dla konkretnej pacjentki, otrzymujemy, mnożąc *ryzyko wstępne* wynikające z wieku matki i zaawansowania ciąży przez LR, którego wielkość zależy od różnicy [wartość *delta* (Δ) w mm] między wartością NT, zmierzoną dla konkretnego płodu, a normalną medianą dla danej wielkości CRL (ryc. 6.–8.).

W skriningu z wykorzystaniem markerów biochemicznych z surowicy krwi matki stosuje się odmienne podejście do zmian w stężeniach poszczególnych substancji związanych z wiekiem ciąży

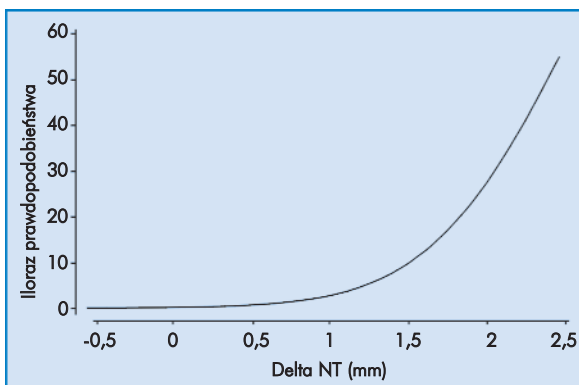


Ryc. 6. Pomiar NT u 326 płodów z trisomią 21 naniesione na wartości referencyjne dla danego CRL (95. i 5. centyl)



Ryc. 7. Rozkład pomiarów NT przedstawiony w postaci wartości odchylenia od normalnej mediany dla CRL dla płodów z prawidłowym kariotypem (słupki czarne) i 326 płodów z trisomią 21 (słupki szare)

wym. Metoda ta polega na przedstawieniu zmierzonego stężenia w postaci wielokrotności mediany (MoM – *multiple of the median*) w prawidłowej ciąży dla danego wieku ciążowego. Oblicza się rozkład normalny \log_{10} (NT MoM) w trisomii 21 i ciąży fizjologicznej i stosunek wielkości rozkładów dla poszczególnych



Ryc. 8. Wielkość *ilorazu prawdopodobieństwa* dla trisomii 21 w odniesieniu do odchylenia wartości pomiaru NT od normalnej mediany dla danego CRL

MoM. Odpowiada on LR dla trisomii 21 i jest używany celem modyfikacji *ryzyka wstępnego*, związanego z wiekiem matki, tak aby uzyskać wartość *ryzyka indywidualnego*, specyficznego dla określonej pacjentki.

W skriningu za pomocą NT zastosowanie wartości *delta* umożliwia dokładne obliczenie *ryzyka indywidualnego* dla każdej pacjentki (Spencer i wsp., 2003a). Natomiast stwierdzono, że przedstawianie wyników NT w postaci MoM jest nieodpowiednie, ponieważ w tym przypadku żadne z trzech założeń, na których opiera się metoda MoM, nie jest spełnione. Po pierwsze, u płodów z normalnym kariotypem rozkłady NT MoM i \log_{10} (NT MoM) nie spełniają kryteriów rozkładu normalnego (Gaussowskiego), po drugie, odchylenie standardowe nie jest stałe w różnych tygodniach ciąży (zmienia się wraz ze wzrostem wieku ciążowego), po trzecie, mediana MoM w przypadku trisomii 21 nie stanowi stałej wielokrotności mediany w ciążach prawidłowych. W konsekwencji stosowanie MoM prowadzi do zawyżania ryzyka wystąpienia trisomii 21 w 11. tygodniu ciąży i znacznego zaniżania w 13. tygodniu.

Przezierność karkowa – zasady pomiaru

- Wiek ciążowy powinien mieścić się w granicach 11^{+0} – 13^{+6} tygodnia ciąży, a długość CRL między 45–84 mm.
- Należy uzyskać przekrój strzałkowy płodu i mierzyć NT, gdy płód znajduje się w neutralnej pozycji.
- Tylko głowa i górna część klatki piersiowej płodu powinny znajdować się na ekranie. Powiększenie musi być na tyle duże, żeby pojedynczy, minimalny ruch znacznika nie prowadził do zmiany pomiaru większej niż 0,1 mm.
- Należy mierzyć maksymalną grubość przezierności znajdującej się między skórą a tkanką miękką pokrywającą kręgosłup szyjny. Należy starannie rozgraniczyć skórę płodu od błony owodniowej.
- Znaczniki powinny znajdować się na liniach, które ograniczają grubość NT – poprzeczne ramię znacznika praktycznie powinno się zlewać z hiperechogeniczną linią granicy NT i nie może być widoczne w obrębie płynu znajdującego się w obszarze przezierności karkowej.
- W czasie badania należy dokonać więcej niż jednego pomiaru i do obliczania ryzyka należy zastosować największą uzyskaną wartość.

Szkolenie i weryfikacja jakości pomiaru NT

Odpowiednie szkolenie osób wykonujących badania ultrasonograficzne i ścisłe przestrzeganie standardów pomiaru NT to nieodzowne warunki dla zapewnienia wiarygodności i powtarzalności wyników. Jeśli badania przesiewowe mają być skuteczne, musi istnieć system regularnej kontroli ich rezultatów i stałej oceny jakości uzyskiwanych obrazów.

Każdy, kto wykonuje badania ultrasonograficzne płodu, musi umieć uzyskać prawidłowy przekrój strzałkowy kręgosłupa płodu i wykonać wiarygodny pomiar CRL. Legitymując się takim poziomem wstępnego wykształcenia, można w stosunkowo krótkim czasie nabyć umiejętności umożliwiające pomiar grubości NT. Zdolność do otrzymywania prawidłowych i powtarzalnych wyników rośnie wraz z czasem szkolenia i jego intensywnością. Dobre wyniki uzyskuje się średnio po wykonaniu 80 badań przezbrzuszenie i 100 przezpochwowo.

W kilku przeprowadzonych badaniach wykazano, że systematyczny audyt, kontrola zdjęć i rozkładu wyników pomiaru NT są niezbędne dla oceny jakości ośrodka, jak również umożliwiają identyfikację konkretnego sonografisty, którego wyniki wykazują odchylenie od średniej. Rozrzut wyników między poszczególnymi badaniami wykonywanymi przez tę samą osobę zmniejsza się znacznie po zakończeniu wstępnej fazy uczenia i uzyskaniu przez sonografistę informacji zwrotnej, dotyczącej rozkładu wykonanych przez niego pomiarów i jakości zdjęć.

Fundacja Medycyny Płodu (FMF – *Fetal Medicine Foundation*), która jest organizacją charytatywną zarejestrowaną w Wielkiej Brytanii, ustanowiła odpowiedni proces szkolenia i system oceny jakości w celu prawidłowego stosowania skriningu NT w praktyce klinicznej. Proces kształcenia składa się z kursu teoretycznego i szkolenia praktycznego, dotyczącego sposobu uzyskania prawidłowego obrazu i właściwego wykonania pomiaru NT. Dla uzyskania certyfikatu konieczne jest dodatkowo przedłożenie zestawu samodzielnie wykonanych zdjęć (wydruków z termoprintera), przedstawiających pomiar NT. Przyjęte kryteria oceny to: 1) odpowiednie powiększenie obrazu na ekranie; 2) prawidłowy przekrój strzałkowy płodu; 3) głowa/szyja w neutralnej pozycji; 4) błona owodniowa uwidoczniowa oddzielnie w stosunku do NT; 5) poprawna pozycja znaczników pomiarowych. Proces stałej kontro-

li jakości oparty jest na sprawdzaniu rozkładu uzyskiwanych wartości pomiarów przezierności karkowej u płodu (ryc. 9.) i ocenie zestawu zdjęć przedstawiających pomiar NT, wykonanych przez każdego sonografistę przeprowadzającego badania.

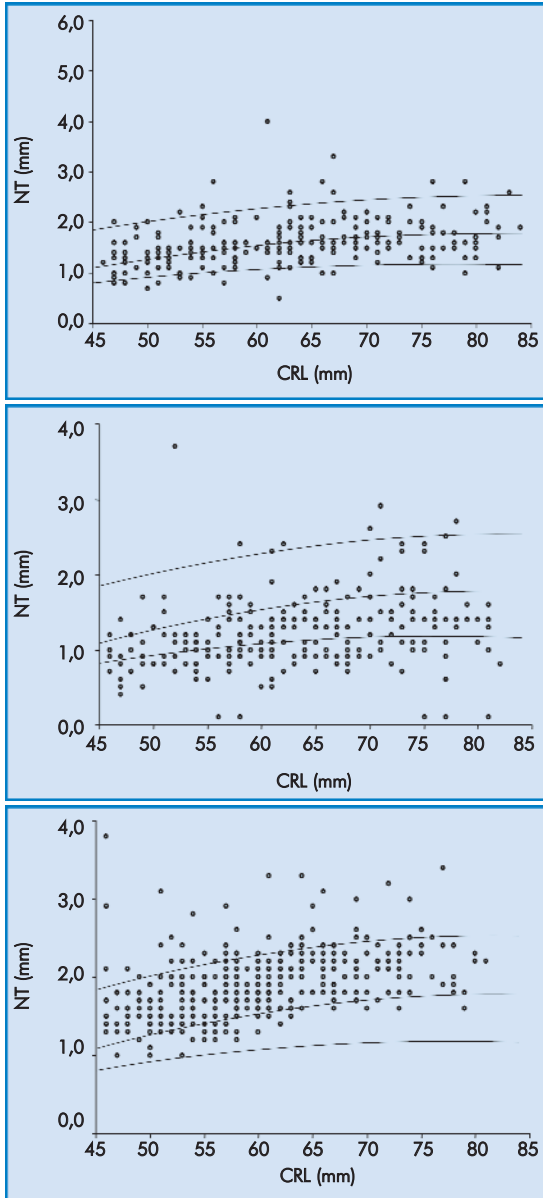
Przezierność karkowa – szkolenie i kontrola jakości

- Odpowiednie szkolenie osób wykonujących badania ultrasonograficzne i ścisłe przestrzeganie standardów pomiaru NT to nieodzowne warunki, aby badania były wiarygodne i powtarzalne.
- Dla zapewnienia skuteczności badań przesiewowych konieczne jest istnienie systemu regularnej kontroli wyników i stałej oceny jakości uzyskiwanych obrazów.
- Proces kształcenia składa się z kursu teoretycznego i szkolenia praktycznego, dotyczącego sposobu uzyskania prawidłowego obrazu i właściwego wykonania pomiaru NT. Dla uzyskania certyfikatu niezbędne jest dodatkowo przedłożenie zestawu samodzielnie wykonanych zdjęć przedstawiających pomiar NT.
- System ciągłej kontroli jakości oparty jest na sprawdzaniu rozkładu uzyskiwanych pomiarów przezierności karkowej u płodu i ocenie zestawu zdjęć przedstawiających pomiar NT, wykonanych przez każdego sonografistę przeprowadzającego badania.

Fundacja Medycyny Płodu jest organizacją charytatywną założoną w Wielkiej Brytanii w 1995 r. w celu promocji badań i wprowadzania na forum międzynarodowym standardów dotyczących różnych aspektów medycyny płodu.

The Fetal Medicine Foundation
(Registered Charity No 1037116)

137 Harley Street, London W1G 6BG, United Kingdom
tel. +44 20 7034 3070, fax +44 20 7034 3071
www.fetalmedicine.com; e-mail: fmf@fetalmedicine.com



Ryc. 9. Rozkład grubości NT u płodu: góra – prawidłowy, środek – pomiary są zawyżone, dół – pomiary są zawyżone

Grubość NT a ryzyko zaburzeń chromosomalnych

W przeprowadzonych w 1992 r. badaniach, gdy mierzono NT przed wykonaniem biopsji kosmówki w celu oceny kariotypu płodu, stwierdzono zwiększoną grubość NT u znacznego odsetka płodów z zaburzeniami chromosomalnymi (Nicolaidis i wsp., 1992).

Istnienie takiej zależności zostało następnie potwierdzone w kilku innych badaniach, które przeprowadzono na początku lat 90. Po zebraniu i przeanalizowaniu danych z 17 badań, obejmujących łącznie 1 690 pacjentek ze zwiększonym NT, okazało się, że częstość występowania zaburzeń chromosomalnych w tej grupie wynosiła 29 proc. (Nicolaidis, 2004). Jednakże, stwierdzono znaczne rozbieżności między poszczególnymi badaniami, dotyczące zakresu częstości występowania zaburzeń chromosomalnych, wahające się od 11 do 88 proc. Przyczyniły się do tego: różny rozkład wieku ciężarnych w badanych populacjach i niejednoznaczne określenie definicji dolnej granicy dla nieprawidłowego NT, która wynosiła od 2 do 10 mm.

Badania prowadzone w poł. lat 90. wykazały, że w prawidłowych ciążach grubość przezierności karkowej płodu rośnie wraz z wiekiem ciążowym oraz że w trisomii 21 i innych ważniejszych zaburzeniach chromosomalnych NT u płodu jest zwiększone. Dowiedziono, że można obliczyć ryzyko wystąpienia trisomii dla danego płodu, mnożąc *ryzyko wstępne* wyliczone na podstawie wieku matki i tygodnia ciąży przez LR, które zależy od stopnia odchylenia (*delta*) grubości jego NT od normalnej mediany dla danego CRL (Nicolaidis i wsp., 1994; Pandya i wsp., 1995).

Obliczono, że w populacji ciężarnych o średniej wieku 28 lat, jeśli zdefiniuje się dodatni wynik skriningu jako wartość ryzyka 1:300 i wyższą, uda się wykryć ok. 80 proc. płodów dotkniętych trisomią 21 przy *odsetku wyników fałszywie dodatnich* wynoszącym 5 proc.

NT – obliczanie ryzyka indywidualnego dla pacjentki

- Ryzyko wystąpienia trisomii otrzymuje się, mnożąc ryzyko wstępne wynikające z wieku matki i wieku ciążowego przez LR obliczone na podstawie wielkości pomiaru NT.
- LR związane z NT zależy od wielkości odchylenia (*delta*) grubości NT zmierzonej dla konkretnego płodu od normalnej mediany dla danego CRL.

Wprowadzenie skringu NT do codziennej praktyki lekarskiej

Efekty wprowadzania skringu NT do codziennej praktyki lekarskiej oceniano w kilku prospektywnych badaniach *interwencyjnych* (Nicolaides, 2004).

W niektórych z nich granicą, powyżej której wynik skringu uznawano za pozytywny, była określona grubość NT płodu, a w innych pewna wielkość *ryzyka indywidualnego*, wyliczonego na podstawie wieku matki i stopnia odchylenia NT od normalnej wartości mediany dla danego CRL.

Ważne wnioski wynikające z tych badań to, po pierwsze, NT udało się zmierzyć w ponad 99 proc. przypadków. Po drugie, stwierdzono nieuniknione różnice dotyczące *odsetków wyników fałszywie dodatnich* i *współczynników wykrywalności* między badaniami ze względu na różnice w rozkładzie wieku matki, w badanych populacjach i grubości NT lub wielkości ryzyka przyjętego za wartość graniczną. Po trzecie, w danych uzyskanych z ponad 200 000 ciąży, w tym ponad 900 z zespołem Downa, skring za pomocą NT pozwolił na zidentyfikowanie ponad 75 proc. płodów z trisomią 21 i innymi zaburzeniami chromosomalnymi dla *odsetka wyników fałszywie dodatnich* (FPR) = 5 proc., lub *współczynnik wykrywalności* wynosił 60 proc. przy FPR = 1 proc. (Nicolaides, 2004).

W największym badaniu, koordynowanym przez Fundację Medycyny Płodu, 100 311 pojedynczych ciąży zostało przebadanych przez 306 odpowiednio wyszkolonych sonografistów w 22 ośrodkach w Wielkiej Brytanii (Snijders i wsp., 1998). We wszystkich przypadkach mierzono NT oraz CRL i obliczano *ryzyko indywidualne*, specyficzne dla pacjentki, na podstawie wieku matki, wieku ciążowego i wielkości NT. Prześladowano losy 96 127 ciężarnych, w tej grupie 326 z trisomią 21 i 325 z innymi zaburzeniami chromosomalnymi, i zebrano dane dotyczące ciąży, porodu i noworodka (tab. 3.). Mediana wieku ciążowego w trakcie przeprowadzenia skriningu wynosiła 12 tygodni ciąży, a mediana wieku matki – 31 lat.

Ryzyko wystąpienia zespołu Downa było równe 1: 300 lub wyższe w 8 proc. ciąży prawidłowych, w 82 proc. z trisomią 21 i w 78 proc. dotkniętych innymi zaburzeniami chromosomalnymi. Dla *odsetka wyników fałszywie dodatnich* wynoszącego 5 proc. *współczynnik wykrywalności* wyniósł 77 proc. (95 proc. przedział ufności 72–82 proc.).

Tab. 3. Wieloośrodkowe badania koordynowane przez Fundację Medycyny Płodu. Liczba ciąż z grubością NT powyżej 95. centyla i *indywidualnym ryzykiem* wystąpienia trisomii 21, obliczonym na podstawie wieku matki, pomiaru NT i CRL wynoszącym 1:300 lub wyższym (Snijders, i wsp., 1998)

Kariotyp płodu	N	NT >95 centyla	Ryzyko >1:300
prawidłowy	95,476	4,209 (4,4%)	7,907 (8,3%)
trisomia 21	326	234 (71,2%)	268 (82,2%)
trisomia 18	119	89 (74,8%)	97 (81,5%)
trisomia 13	46	33 (71,7%)	37 (80,4%)
zespół Turnera	54	47 (87,0%)	48 (88,9%)
triploidia	32	19 (59,4%)	20 (62,5%)
inne*	64	41 (64,1%)	51 (79,7%)
Razem	96,127	4,767 (5,0%)	8,428 (8,8%)

*Delecje, częściowe trisomie, niezrównoważone translokacje, aneuploidie dotyczące chromosomów płciowych

Samoistne wewnątrzmaciczne obumarcie płodu

Skrining w kierunku zaburzeń chromosomalnych wykonywany w 1., a nie w 2. trymestrze, ma tę zaletę, że umożliwia wcześniejsze postawienie diagnozy. Pewną niedogodnością jest to, że wcześniej przeprowadzony skrining identyfikuje nieprawidłowe płody, które i tak zostałyby poronione. Około 30 proc. dotkniętych płodów obumiera między 12. tygodniem ciąży a terminem porodu. Zagadnienie zwiększonej wewnątrzmacicznej śmiertelności płodów z zaburzeniami chromosomalnymi bywa podnoszone jako kontrargument dla wszelkich metod diagnostyki prenatalnej, w tym skriningu biochemicznego w 2. trymestrze, jako że odsetek śmiertelności między 16. tygodniem a terminem porodu wynosi ok. 20 proc. Dzięki temu można jednakże ustalić przyczynę poronienia, co jest niezwykle istotne dla dalszych planów rozrodczych pacjentki.

Przezierność karkowa – efektywność skriningu w kierunku trisomii 21

- Prospektywne badania ponad 200 000 ciąż, w tym ponad 900 z trisomią 21, wykazały, że skrining NT może zidentyfikować ponad 75 proc. płodów z trisomią 21 przy odsetku wyników fałszywie dodatnich FPR=5 proc.
- Zwiększone NT nie pozwala na zidentyfikowanie tych płodów z trisomią 21, które są zagrożone obumarciem *in utero*.
- Obserwowany współczynnik wykrywalności w 1. trymestrze ciąży jest tylko o 2–3 proc. wyższy niż współczynnik wykrywalności dla ciąż z trisomią 21, które mogłyby potencjalnie zakończyć się urodzeniem żywego dziecka.

Badania obserwacyjne

Uzyskiwanie wiarygodnych pomiarów NT zależy od właściwego wyszkolenia, zachowania odpowiednich standardów i motywacji badającego. Wpływ tych trzech czynników znakomicie obrazują róż-

nice w wynikach badań *interwencyjnych* (gdzie rezultat pomiaru NT był brany pod uwagę w konsultowaniu pacjentek) i *obserwacyjnych*. W tych ostatnich sonografisci zostali poproszeni o zanotowanie pomiaru NT, ale nie podawano go do wiadomości pacjentkom (Nicolaides, 2004). Pomiaru NT udało się dokonać u 99 proc. pacjentek w badaniach *interwencyjnych*, ale tylko w 75 proc. przypadków w badaniach *obserwacyjnych*. Co więcej, w badaniach *interwencyjnych* stwierdzono zwiększony NT w 76,8 proc. przypadków trisomii 21 i u 4,2 proc. płodów z prawidłowym kariotypem, w porównaniu z 38,4 i 5,0 proc. w badaniach *obserwacyjnych*.

W badaniach *obserwacyjnych* pomiary były często wykonywane w niewłaściwym wieku ciążowym, a badający nie byli odpowiednio wyszkoleni albo wystarczająco motywowani, aby mierzyć NT. Przykładowo, gdy sonografisci zostali poinstruowani, aby nie poświęcać na badanie więcej czasu niż jest to konieczne dla uzyskania pomiaru CRL, grubość NT udało się zmierzyć jedynie w 66 proc. przypadków (Roberts i wsp., 1995). W innym badaniu CRL było mniejsze niż 33 mm w 54 proc. przypadków i badający, którzy zostali poinstruowani, aby mierzyć NT w czasie nie przekraczającym 3 minut, nie byli w stanie tego uczynić u 42 proc. pacjentek (Kornman i wsp., 1996). Te problemy metodologiczne zostały jaskrawo uwidocznione w badaniu obejmującym 47 053 pojedynczych ciąży między 6. a 16. tygodniem ciąży (Wald i wsp., 2003a). U 23 proc. pacjentek nie udało się wykonać prawidłowego pomiaru NT, ponieważ badanie było wykonane w niewłaściwym okresie ciąży, sonografisci nie byli w stanie dokonać pomiaru albo żadnego z obrazów nie uznano za spełniający kryteria wystarczającej jakości.

Dalsze dowody, dotyczące różnic w badaniach *interwencyjnych* i *obserwacyjnych*, zostały dostarczone przez Crossley i wsp. (2002). W badaniu *obserwacyjnym* obejmującym 17 229 ciężarnych kobiet udało się dokonać prawidłowego pomiaru NT w 73 proc. przypadków. W kolejnym badaniu, u ponad 2 000 ciężarnych, gdzie wynik badania był wydawany pacjentkom, udało się zmierzyć NT w 99,8 proc. przypadków.

NT i markery biochemiczne w surowicy krwi ciężarnej

Gdy płód jest obarczony trisomią, w surowicy krwi ciężarnej stwierdza się zmienione stężenia markerów pochodzenia płodowo-łożyskowego, min. AFP, wolnego β -hCG, uE₃, inhibiny A oraz PAPP-A. Skrining w 2. trymestrze na podstawie wieku matki i różnych kombinacji wolnej podjednostki β -hCG, AFP, uE₃ i inhibiny A umożliwia zidentyfikowanie 50–75 proc. trisomii 21 przy założeniu *odsetka wyników fałszywie dodatnich* (FPR) na poziomie 5 proc. Skrining w 1. trymestrze w oparciu o wiek ciężarnej i stężenie wolnej podjednostki β -hCG oraz PAPP-A w jej surowicy pozwala na zidentyfikowanie ok. 60 proc. dotkniętych ciąży przy *odsetku wyników fałszywie dodatnich* (FPR) = 5 proc. Jednakże, trzeba pamiętać o tym, że nieodzowną częścią tego skriningu jest dokładne datowanie ciąży wg CRL, w przeciwnym razie współczynnik wykrywalności obniża się o ok. 10 proc.

NT i markery biochemiczne w surowicy krwi ciężarnej w 1. trymestrze

W ciąży z trisomią 21 w 12. tygodniu ciąży stężenie wolnej podjednostki β -hCG (ok. 2 MoM) w surowicy krwi matki jest wyższe niż w przypadku płodów z prawidłowym kariotypem, podczas gdy PAPP-A jest niższe (ok. 0,5 MoM). Różnica w stężeniu β -hCG w surowicy między ciążami normalnymi i dotkniętymi trisomią 21 rośnie wraz z zaawansowaniem ciąży, a różnica poziomów PAPP-A maleje. Te okresowe zmiany w stężeniach markerów, ich wzajemne relacje i związek z masą ciała matki muszą być brane pod uwagę, gdy tworzy się algorytm oceny ryzyka w celu uzyskania dokładnej wartości *ryzyka indywidualnego* dla danej pacjentki.

Nie stwierdzono znaczącego związku między NT i stężeniami wolnej podjednostki β -hCG lub PAPP-A zarówno w trisomii 21, jak i ciążach prawidłowych. Wobec tego można połączyć te markery ultrasonograficzne i biochemiczne w celu uzyskania bardziej efektywnego skriningu, niż przy zastosowaniu każdej z tych metod niezależnie (Spencer i wsp., 1999). W sześciu prospektyw-

nych badaniach potwierdzono efektywność łączenia NT i oznaczenia stężeń wolnej podjednostki β -hCG i PAPP-A w surowicy krwi ciężarnej. W przeanalizowanych połączonych danych pochodzących z 38 804 ciąży, w tym 182 z trisomią 21, współczynnik wykrywalności dla trisomii 21, przy założeniu 5 proc. *odsetka wyników fałszywie dodatnich*, wyniósł 86,3 proc. (Nicolaides, 2004).

W trisomiach 18 i 13 stężenia wolnej podjednostki β -hCG oraz PAPP-A w surowicy krwi ciężarnej są obniżone. W aberracjach dotyczących chromosomów płciowych poziom β -hCG jest prawidłowy, natomiast PAPP-A – niski. W triploidii pochodzenia ojcowskiego β -hCG jest znacznie podwyższone, podczas gdy PAPP-A jest nieco obniżone. Triploidia pochodzenia matczynego jest związana ze znacząco zmniejszonymi poziomami zarówno β -hCG, jak i PAPP-A. Skrining przy użyciu połączonych NT oraz PAPP-A i β -hCG umożliwia zidentyfikowanie ok. 90 proc. tych zaburzeń chromosomalnych przy *odsetku wyników pozytywnych* wynoszącym 1 proc. (plus 5 proc. niezbędnych w skriningu w kierunku trisomii 21).

Kamieniem milowym w analizie markerów biochemicznych stało się wprowadzenie nowej techniki (*random access immunoassay analyzer using time-resolved-amplified-cryptate-emission*), która umożliwia wykonanie analizy w sposób zautomatyzowany, precyzyjny i powtarzalny w czasie ok. 30 minut od otrzymania próbki krwi. Umożliwia to połączenie skriningu biochemicznego i ultrasonograficznego oraz przeprowadzenie całej konsultacji w ciągu tej samej wizyty (*OSCAR – one-stop clinics for early assessment of fetal risk*) (Bindra i wsp., 2002; Spencer i wsp., 2003b).

NT i markery biochemiczne w surowicy krwi ciężarnej w 2. trymestrze

U kobiet, u których wykonuje się skrining biochemiczny w 2. trymestrze, *ryzyko wstępne* musi być zmodyfikowane zgodnie z rezultatem skriningu NT (jeśli był wykonany). Badania perspektywne z wykorzystaniem połączonego skriningu przy użyciu

pomiaru NT w 1. trymestrze i markerów biochemicznych w surowicy krwi matki w 2. trymestrze wykazały, że dla *odsetka wyników fałszywie dodatnich* = 5 proc. współczynnik wykrywalności dla trisomii 21 (85–90 proc.) jest podobny jak w połączonym skriningu w 1. trymestrze (Nicolaides, 2004).

Połączenie skriningu w 1. i 2. trymestrze

Model statystyczny, umożliwiający połączenie pomiaru NT w 1. trymestrze i PAPP-A w surowicy krwi ciężarnej oraz stężenia wolnej podjednostki β -hCG, uE₃ i inhibiny A w 2. trymestrze, pozwolił na oszacowanie, że dla *odsetka wyników fałszywie dodatnich* = 5 proc. współczynnik wykrywalności dla trisomii 21 może wynieść 94 proc. (Wald i wsp., 1999). Ten test zakłada całkowitą zgodę ciężarnej na uczestnictwo w dwóch etapach skriningu przedzielonych miesiącem oczekiwania i niepewności oraz poddanie się badaniu ultrasonograficznemu bez otrzymania jakiegokolwiek informacji, czy płód wygląda prawidłowo. Pacjentka musi zaakceptować postawienie diagnozy w 2. zamiast 1. trymestrze i co za tym idzie późniejsze uzyskanie informacji odnośnie stanu zdrowia dziecka. Jest wobec tego wielce prawdopodobne, że nawet jeśli nadzieje związane z tym hipotetycznym testem zostaną potwierdzone w badaniach prospektywnych, z wyżej wymienionych przyczyn nie osiągnie on szerokiej akceptacji i zastosowania w praktyce klinicznej.

Pewne problemy organizacyjne związane z wprowadzaniem *zintegrowanego testu* wyszły na jaw w wynikach wielośrodkowego obserwacyjnego badania SURUSS, dotyczącego skriningu w kierunku trisomii 21 w 1. i 2. trymestrze (Wald i wsp., 2003a). Celem badania było uzyskanie pomiaru NT w 1. trymestrze i pobranie próbek krwi i moczu ciężarnej w 1. i 2. trymestrze. Działania *interwencyjne* były podejmowane na podstawie wyników skriningu biochemicznego w 2. trymestrze, a wszystkie pozostałe dane były

analizowane retrospektywnie. Jednakże z 47 053 zrekrutowanych kobiet tylko 60 proc. wzięło udział we wszystkich zaplanowanych etapach badania. Stwierdzono 101 płodów z trisomią 21, a satysfakcjonujące pomiary NT uzyskano jedynie w 75 przypadkach. Te dane wykorzystano do opracowania modelu statystycznego sugerującego, że dla 5 proc. *odsetka wyników fałszywie dodatnich*, w tym *zintegrowanym teście* może zostać zidentyfikowanych 93 proc. płodów z trisomią 21. Jednakże, prawdopodobnie ten model jest niedokładny. Przykładowo, przewidywane *współczynniki wykrywalności* dla 5 proc. *odsetka wyników fałszywie dodatnich* wynosiły 71 proc. w teście podwójnym, 77 proc. w teście potrójnym i 83 proc. w poczwórnym, czyli znacznie więcej niż rzeczywiste *współczynniki wykrywalności* – wynoszące odpowiednio 61, 66 i 75 proc., potwierdzone przez tych samych autorów w badaniach prospektywnych (Wald i wsp., 2003b).

W podobnym badaniu wykonanym w Stanach Zjednoczonych (FASTER) potwierdzono te wyniki w podgrupie 33 557 ciężarnych, u których uzyskano kompletne dane dotyczące 1. i 2. trymestru w tym 84 przypadków trisomii 21 (Malone i wsp., 2004). Obliczono szacunkowo, że dla 5,4 proc. FPR może zostać wykrytych 90 proc. płodów z trisomią 21.

W badaniach prospektywnych wykazano, że można osiągnąć takie rezultaty, łącząc pomiar NT i oznaczenie stężenia wolnej podjednostki β -hCG i PAPP-A w surowicy krwi ciężarnej w 1. trymestrze (Bindra i wsp., 2002; Spencer i wsp., 2003b). W ramach skriningu należy zapewnić wysoką jakość badań ultrasonograficznych i biochemicznych, co umożliwi wczesną diagnostykę zaburzeń chromosomalnych, zamiast opracowywać i rozbudowywać modele teoretyczne, które z założenia opóźniają postawienie diagnozy do 2. trymestru. Mało prawdopodobne jest też, aby znalazły one zastosowanie w praktyce klinicznej.

Skrining z wykorzystaniem przezierności karkowej i markerów biochemicznych w surowicy krwi ciężarnej

- W ciążach z trisomią 21 między 11⁺⁰ i 13⁺⁶ tygodniem ciąży stężenie wolnej podjednostki β -hCG w surowicy krwi matki jest wyższe (ok. 2 MoM) niż w przypadku płodów z prawidłowym kariotypem, podczas gdy PAPP-A jest niższe (ok. 0,5 MoM).
- Nie ma znaczącego związku między NT i stężeniami wolnej podjednostki β -hCG lub PAPP-A zarówno w trisomii 21, jak i ciążach z prawidłowym kariotypem. Wobec tego można połączyć markery ultrasonograficzne i biochemiczne w celu zwiększenia efektywności skringingu.
- W badaniach prospektywnych obejmujących ponad 50 000 ciążarnych, w tym ponad 250 płodów z trisomią 21, wykazano, że wykorzystanie połączonego skringingu przy użyciu pomiaru NT i markerów biochemicznych w surowicy krwi matki w 1. lub 2. trymestrze umożliwia wykrycie 85–90 proc. płodów z trisomią 21 przy odsetku wyników *falszywie dodatnich* wynoszącym 5 proc.
- W trisomiach 18 i 13 stężenia wolnej podjednostki β -hCG oraz PAPP-A w surowicy krwi ciężarnej są obniżone. W aberracjach, dotyczących chromosomów płciowych, poziom β -hCG jest prawidłowy, natomiast PAPP-A jest niski. W triploidii pochodzenia ojcowskiego β -hCG jest znacznie podwyższone, podczas gdy PAPP-A jest nieznacznie obniżone. Triploidia pochodzenia matczynego jest związana ze znacząco zmniejszonymi poziomami zarówno β -hCG, jak i PAPP-A. Skrining przy użyciu połączonych NT oraz PAPP-A i β -hCG umożliwia zidentyfikowanie ok. 90 proc. z tych zaburzeń chromosomalnych przy odsetku wyników *pozytywnych* wynoszącym 1 proc. (plus 5 proc. niezbędnych w skringingu w kierunku trisomii 21).

PORÓWNANIE POSTAW Kobiet DO PRZEPROWADZANIA SKRININGU W 1. I 2. TRYMESTRZE CIĄŻY

W badaniach porównujących preferencje kobiet ciężarnych dotyczących metod skringu stwierdzono, że przeważająca większość woli przeprowadzenie badań przesiewowych raczej w 1. niż w 2. trymestrze. Zastrzeżenia odnośnie NT były związane z tym, że niektóre kobiety, u których stwierdzono podwyższone NT, staną wobec konieczności podjęcia niepotrzebnej decyzji dotyczącej diagnostyki inwazyjnej – ponieważ ta ciąża zakończyłaby się samoistnym poronieniem. Jednakże, gdy przeanalizowano opinie pacjentek okazało się, że ok. 70 proc. nadal wybrałoby skring NT, nawet gdyby wszystkie ciążę dotknięte trisomią 21 zidentyfikowane przy użyciu tej metody kończyłyby się poronieniem przed rozpoczęciem 2. trymestru (Mulvey i Wallace, 2000). Ciężarne chciały wiedzieć, czy ich płody były dotknięte zespołem Downa, niezależnie od sposobu zakończenia ciąży, i uważały również za istotną informację dotyczącą przyczyn poronienia, jeśli takowe miałyby nastąpić.

Wartość autonomii jednostki w praktyce klinicznej

Poszanowanie autonomii jednostki należy do naczelnych zasad etyki medycznej i prawa. Etyka zobowiązuje lekarza do poznania opinii i preferencji pacjenta i liczenia się z nimi. Poszanowania autonomii jednostki w odniesieniu do skringu w 1. trymestrze ma dwa istotne aspekty. Po pierwsze, wczesna diagnoza anomalii płodu jest bardzo ważna dla wielu kobiet z przyczyn natury psychologicznej. Po drugie, wyniki przeważającej większości badań wykonywanych w 1. trymestrze wykazują mniejsze ryzyko wystąpienia zaburzeń chromosomalnych niż związane z wiekiem, co wpływa na zmniejszenie niepokoju pacjentki o zdrowie dziecka. Tym samym, jeśli *ryzyko indywidualne* jest niskie, możliwe jest uniknię-

cie diagnostyki inwazyjnej. Dotyczy to m.in. kobiet, które np. ze względu na wiek czy wcześniejsze urodzenie dziecka z trisomią 21, czy innym zaburzeniem genetycznym, znajdują się w grupie wysokiego ryzyka. Wobec powyższego konieczne jest zapewnienie wysokiej jakości skriningu w 1. trymestrze ciąży (Chasen i wsp., 2001).

Preferencje kobiet

- Przeważająca większość ciężarnych kobiet preferuje, aby skrining i diagnostyka prenatalna były przeprowadzane w 1., a nie w 2. trymestrze.

Piśmiennictwo

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 ult. rasound 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: 867-89.

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. W: Red. Nicolaides KH. Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996; 109-13.

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

ULTRASONOGRAFICZNE OBJAWY ZABURZEŃ CHROMOSOMALNYCH

Każde z zaburzeń chromosomalnych wiąże się z charakterystycznym zestawem wykrywanych ultrasonograficznie anomalii. W tym rozdziale opisano cechy ultrasonograficzne trisomii 21 i innych ważniejszych zaburzeń genetycznych występujących w 1. i 2. trymestrze ciąży.

BADANIE ULTRASONOGRAFICZNE W 1. TRYMESTRZE

W okresie między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży wszystkie ważniejsze zaburzenia chromosomalne związane są ze zwiększoną grubością przezierności karkowej (Snijders i wsp., 1998). W trisomiach 21, 18 i 13 wzrost NT jest podobny i jego grubość w tych aberracjach jest średnio ok. 2,5 mm powyżej normalnej mediany dla danego CRL. W zespole Turnera mediana NT jest ok. 8 mm powyżej normalnej mediany.

Oprócz zwiększonego NT, u 60–70 proc. płodów z trisomią 21 stwierdza się brak kości nosowej, u 25 proc. – skróconą kość szczękową, a u 80 proc. – nieprawidłową charakterystykę przepływu krwi w przewodzie żylnym. W trisomii 18 występuje wczesne ograniczenie wzrastania, tendencja do bradykardii i *omphalocele* w 30 proc. przypadków, brak kości nosowej w 55 proc., pojedyn-

cza tętnica pępowinowa w 75 proc. W trisomii 13 u ponad 70 proc. płodów występuje tachykardia, a wczesne ograniczenie wzrastania oraz *megacystis*, *holoprocencephalię* lub *omphalocele* stwierdza się w ok. 40 proc. przypadków. W zespole Turnera obserwuje się tachykardię w ok. 50 proc. przypadków i wczesne ograniczenie wzrastania. W triploidii występuje wczesne asymetryczne ograniczenie wzrastania, bradykardia w 30 proc., *holoprosencephalia*, *omphalocele* lub torbiel tylnego dołu czaszki w ok. 40 proc. oraz zmiany zaśniadowe w łożysku.

Brak kości nosowej u płodu

W 1866 r. Langdon Down stwierdził, że wspólną cechą pacjentów z trisomią 21 jest mały nos. Badania antropometryczne wykazały, że nasada nosa jest skrócona w 50 proc. przypadków zespołu Downa (Farkas i wsp., 2001). Podobnie radiologiczne badania *post mortem* poronionych płodów z trisomią 21 dowiodły, że brak kostnienia lub hipoplazja kości nosowej występują w ok. 50 proc. przypadków. W badaniach ultrasonograficznych między 15.–24. tygodniem ciąży stwierdzono, że ok. 65 proc. płodów z trisomią 21 wykazuje brak lub hipoplazję kości nosowej.

Kość nosowa u płodu może być uwidocznioma ultrasonograficznie między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży (Cicero i wsp., 2001). W kilku badaniach wykazano wyraźny związek między nieobecnością kości nosowej w 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniu ciąży a trisomią 21, jak i innymi zaburzeniami chromosomalnymi (Nicolaidis, 2004). Po przeanalizowaniu połączonych danych z tych badań, obejmujących łącznie 15 822 płodów, okazało się, że profil płodu został prawidłowo uwidoczniomy w 97,4 proc. przypadków. Kość nosowa była nieobecna u 1,4 proc. płodów z prawidłowym kariotypem i 69 proc. z trisomią 21. Wykazano, że częstość diagnozowania braku kości nosowej zmniejsza się ze wzrostem CRL, rośnie ze wzro-

stem NT i jest znacząco większa w populacji pacjentek o czarnym kolorze skóry niż białym. Przy obliczaniu LR w badaniach przesiewowych w kierunku trisomii 21 trzeba wprowadzić odpowiednie poprawki, uwzględniające te czynniki (Cicero i wsp., 2004).

Badanie kości nosowej

- Wiek ciążowy powinien mieścić się w przedziale 11^{+0} – 13^{+6} tygodnia ciąży, a długość CRL między 45–84 mm.
- Obraz powinien być tak powiększony, żeby na ekranie była widoczna tylko głowa i górna część klatki piersiowej płodu.
- Należy uzyskać profil płodu w przekroju strzałkowym, kąt padania wiązki ultrasonograficznej powinien być prostopadły do kości nosowej.
- W obrazie nosa należy uwidocznic trzy wyraźne linie. Najwyższa odpowiada powierzchni skóry, a najniższa, która jest grubsza i bardziej echogeniczna niż pokrywająca ją skóra – kości nosowej. Trzecia linia, tworząca niemal continuum ze skórą, ale na wyższym poziomie, to czubek nosa płodu.
- Między 11^{+0} – 13^{+6} tygodniem ciąży profil płodu może być uwidoczniony i oceniony w ponad 95 proc. przypadków.
- Wśród płodów z prawidłowym kariotypem brak kości nosowej stwierdza się w mniej niż 1 proc. przypadków w populacji białej i ok. 10 proc. czarnej.
- Kość nosowa jest nieobecna w 60–70 proc. przypadków płodów z trisomią 21, w ponad 50 proc. z trisomią 18 i 30 proc. z trisomią 13.
- Dla FPR wynoszącego 5 proc. skrining za pomocą kombinacji ultrasonograficznego pomiaru NT, oceny kości nosowej i stężenia wolnej podjednostki β -hCG i PAPP-A może potencjalnie zidentyfikować ponad 95 proc. przypadków trisomii 21.
- Konieczne jest, aby osoby dokonujące oceny ryzyka z zastosowaniem oceny profilu płodu zostały wcześniej odpowiednio przeszkolone i otrzymały certyfikat kompetencji w zakresie wykonywania tego rodzaju badań.

Zintegrowany skrining w 1. trymestrze na podstawie badania ultrasonograficznego i biochemicznego

Koncepcja wykorzystania w skriningu kombinacji ultrasonograficznego pomiaru NT i oceny obecności kości nosowej oraz oznaczania poziomu wolnej podjednostki β -hCG i PAPP-A w surowicy krwi ciężarnej została przetestowana w badaniu obejmującym 100 przypadków trisomii 21 i 400 płodów z prawidłowym kariotypem między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży (Cicero i wsp., 2003). Obliczono, że dla *odsetka wyników fałszywie dodatnich* wynoszącego 5 proc. *współczynnik wykrywalności* dla trisomii 21 powinien wynosić 97 proc.

Długość ciemieniowo-siedzeniowa

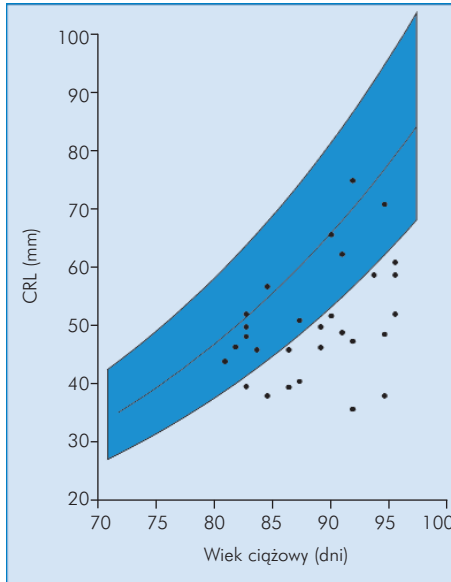
Trisomia 18 i triploidia są związane ze średnim lub ciężkim ograniczeniem wzrastania płodu, trisomia 13 i zespół Turnera z nieznacznym ograniczeniem wzrastania, podczas gdy w trisomii 21 wzrastanie płodu jest zasadniczo prawidłowe (Nicolaidis i wsp., 1996) (ryc. 1).

Długość ciemieniowo-siedzeniowa i zaburzenia chromosomalne

- Trisomia 18 i triploidia są związane ze średnim lub ciężkim ograniczeniem wzrastania.
- Trisomia 13 i zespół Turnera wiążą się z nieznacznym ograniczeniem wzrastania.
- W trisomii 21 wzrastanie płodu jest zasadniczo prawidłowe.

Długość kości szczękowej

Langdon Down zaobserwował, że u osobników dotkniętych zespołem Downa *twarz jest płaska*. Może to być konsekwencją niedorozwoju kości szczękowej. Badania antropometryczne i radio-



Ryc. 1. Długość ciemieniowo-siedzeniowa (CRL) płodów z triploidią w stosunku do wartości referencyjnych (średnia, 95. i 5. percentyl) dla wieku ciążowego u płodów z prawidłowym kariotypem



Fot. 1. Obraz ultrasonograficzny przedstawiający pomiar długości kości szczękowej

logiczne u pacjentów z zespołem Downa wykazały niedorozwój kości szczękowej u ponad 50 proc. przypadków (Farkas i wsp., 2001).

Kość szczękowa płodu może być w łatwy sposób uwidocznioma i zmierzona ultrasonograficznie między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży (Cicero i wsp., 2004). W pierwszej kolejności należy uzyskać prawidłowy przekrój strzałkowy i profil płodu, a następnie skierować głowicę nieznacznie w kierunku bocznym, tak żeby uwidocznnić zarówno kość szczękową, jak i żuchwę wraz z gałęzią żuchwy i wyrostkiem kłykciowym (fot. 1.). U płodów z prawidłowym kariotypem długość kości szczękowej rośnie liniowo z wiekiem ciążowym o ok. 0,1 mm z każdym 1 mm przyrostu CRL. U płodów z trisomią 21 mediana długości kości szczękowej jest znacznie poniżej normalnej mediany dla CRL (o ok. 0,7 mm). Istnieje znaczący związek między długością kości szczękowej i grubością NT. Stwierdzono także, że kość szczękowa jest krótsza u płodów z nieobecną kością nosową. W związku z tym określenie przydatności kości szczękowej w skriningu w kierunku trisomii 21 wymaga przeprowadzenia dalszych badań. U płodów z innymi zaburzeniami chromosomalnymi nie stwierdza się istotnych odchyień w długości kości szczękowej w stosunku do normy.

Długość małżowiny usznej

Po urodzeniu, mała małżowina uszna stanowi jedną z najbardziej charakterystycznych cech fenotypowych pacjentów z zespołem Downa. Małżowina uszna płodu może być łatwo uwidocznioma i zmierzona ultrasonograficznie między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży (Sacchini i wsp., 2003). Pomimo tego, że u płodów z trisomią 21 mediana długości małżowiny usznej jest znacząco poniżej normalnej mediany dla danej długości CRL, stopień odchylenia od normy jest zbyt mały, aby ten pomiar mógł znaleźć zastosowanie w skriningu w kierunku trisomii 21.

Długość kości udowej i ramiennej

Cechą charakterystyczną trisomii 21 jest niski wzrost, a w 2. trymestrze ciąży relatywne skrócenie kości udowej i w większym stopniu ramiennej. Między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży u płodów z trisomią 21 mediana długości zarówno kości udowej, jak i ramiennej, jest znacząco poniżej odpowiedniej normalnej mediany dla danego CRL, ale stopień odchylenia od normy jest zbyt mały, aby te pomiary mogły być użyteczne w skriningu (Longo i wsp., 2004).

Pojedyncza tętnica pępowinowa

Występowanie pojedynczej tętnicy pępowinowej stwierdza się u ok. 1 proc. noworodków i wiąże się z występowaniem wad wszystkich ważniejszych narządów oraz zaburzeń chromosomalnych. W 1. trymestrze ciąży tętnice pępowinowe mogą być uwidocznione przy użyciu kolorowego Dopplera po obu stronach pęcherza moczowego, w płaszczyźnie przechodzącej skośnie przez dolną część brzucha płodu i brzuszny przyczep pępowiny. Między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży pojedyncza tętnica pępowinowa jest stwierdzana u ok. 3 proc. płodów z prawidłowym kariotypem i u 80 proc. płodów z trisomią 18 (Rembouskos i wsp., 2003). Wśród płodów z pojedynczą tętnicą pępowinową nie występuje zwiększona liczba przypadków trisomii 21 w stosunku do oczekiwanych wartości, obliczonych na podstawie wieku matki i NT płodu. Natomiast stwierdzenie pojedynczej tętnicy pępowinowej związane jest z 7-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia trisomii 18. Znaczny odsetek płodów z trisomią 18 wykazuje jednakże poważne zaburzenia rozwojowe, które są łatwo wykrywalne w badaniu ultrasonograficznym między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży, i wiele innych nieprawidłowości możliwych do uwidocznienia między 16.–20. tygodniem ciąży. Wydaje się, że stwierdzenie pojedynczej

tętnicy pępowinowej *per se* raczej nie powinno stanowić wskazania do oznaczania kariotypu płodu.

Megacystis

Pęcherz moczowy może zostać uwidoczniiony ultrasonograficznie u ok. 80 proc. płodów w 11. tygodniu ciąży i u wszystkich w 13. tygodniu. W tym okresie największy wymiar pęcherza w płaszczyźnie strzałkowej nie przekracza 6 mm. Rozpoznanie *megacystis* w 1. trymestrze można postawić, gdy podłużny wymiar pęcherza płodu wynosi 7 mm lub więcej. Występuje z częstotliwością ok. 1: 500 ciąż (fot. 2.). Gdy długość pęcherza mieści się w przedziale 7–15 mm, częstość występowania zaburzeń chromosomalnych – głównie trisomii 13 i 18 – wynosi ok. 20 proc. W grupie płodów z prawidłowym kariotypem *megacystis* zanika samoistnie w ok. 90 proc. przypadków (Liao i wsp., 2003). Jeśli średnica pęcherza moczowego przekracza 15 mm, częstość występowania zaburzeń chromosomalnych wynosi ok. 10 proc. W grupie płodów z prawidłowym kariotypem ten objaw jest niezmiennie związany z postępującą uropatią zaporową. Występowaniu *megacystis* towarzyszy zwiększona grubość NT w 75 proc.



Fot. 2. Obraz ultrasonograficzny 12-tygodniowego płodu z *megacystis*

przypadków w grupie z aberracjami chromosomalnymi i ok. 30 proc. z prawidłowym kariotypem. Po uwzględnieniu wieku matki i wymiaru NT, stwierdzenie *megacystis* powoduje 6,7-krotne zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia trisomii 13 lub 18.

Omphalocele

Częstość występowania *omphalocele* między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży (fot. 3.) wynosi ok. 1: 1 000, czyli 4-krotnie więcej niż wśród żywo urodzonych noworodków. Częstość współistniejących zaburzeń chromosomalnych, głównie trisomii 18, wynosi ok. 60 proc. w 1. trymestrze, 30 proc. w połowie ciąży i 15 proc. u noworodków. Ryzyko wystąpienia trisomii 18 rośnie wraz z wiekiem ciężarnej. Ponieważ ten zespół jest związany z wysokim odsetkiem śmiertelności wewnątrzmacicznej, jego rozpowszechnienie zmniejsza się wraz z wiekiem ciążowym. Natomiast występowanie *omphalocele* u płodów z prawidłowym kariotypem nie wiąże się ze zwiększeniem śmiertelności. W konsekwencji częstość występowania *omphalocele* i towarzyszące ryzyko współistniejących zaburzeń chromosomalnych rośnie



Fot. 3. Obraz ultrasonograficzny 12-tygodniowego płodu z trisomią 18 oraz *omphalocele* i zwiększonym NT

z wiekiem matki, natomiast maleje z wiekiem ciążowym (Snijders i wsp., 1995).

Torbiel spłotu naczyniówkowego, poszerzenie miedniczek nerkowych i ogniska hiperechogeniczne w sercu

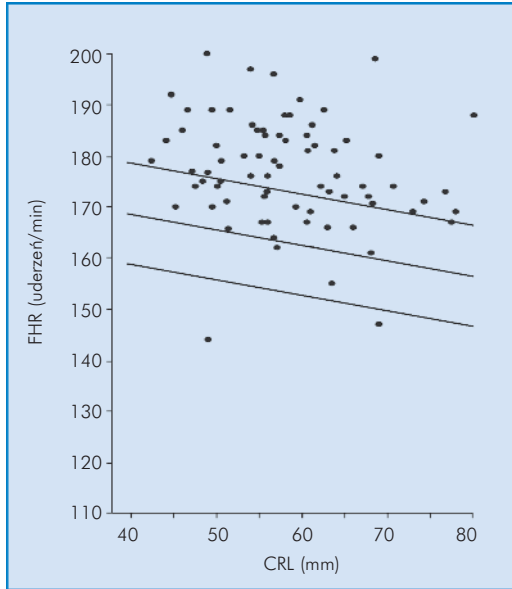
Między 11.–14. tygodniem ciąży częstość występowania torbieli spłotu naczyniówkowego, poszerzenia miedniczek nerkowych i ognisk echogenicznych w sercu wynosi odpowiednio 2,2, 0,9 i 0,6 proc. (Whitlow i wsp., 1998). Wstępne wyniki sugerują, że podobnie jak w 2. trymestrze, częstość występowania tych markerów może być wyższa w przypadku zaburzeń chromosomalnych. Jednakże, aby ocenić rzeczywistą częstość ich występowania i obliczyć *iloraz prawdopodobieństwa*, należy przebadać znacznie większą liczbę płodów z aberracjami chromosomalnymi.

Objętość łożyska

Objętość łożyska oceniana za pomocą USG 3D między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży rośnie wraz ze wzrostem CRL. U płodów z trisomią 21 objętość łożyska nie różni się istotnie od obserwowanej u płodów prawidłowych, natomiast w przypadku trisomii 18 jest ona znacznie zmniejszona.

Częstość pracy serca płodu

W prawidłowej ciąży częstość pracy serca płodu (FHR – *fetal heart rate*) rośnie od ok. 100 uderzeń/min w 5. tygodniu ciąży do 170 uderzeń/min w 10. tygodniu, a następnie obniża się do 155 w 14. W trisomii 13 i zespole Turnera między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży występuje tachykardia, natomiast w trisomii 18 i triploidii obserwuje się bradykardię (ryc. 2.; Liao i wsp., 2001). W trisomii 21 stwierdza się nieznaczny wzrost FHR. Nie wydaje się, żeby ocena FHR mogła przyczynić się do polepszenia skri-



Ryc. 2. FHR u płodów z trisomią 13 naniesione na wartości referencyjne (średnia, 95. i 5. centyl) dla CRL u płodów z prawidłowym kariotypem

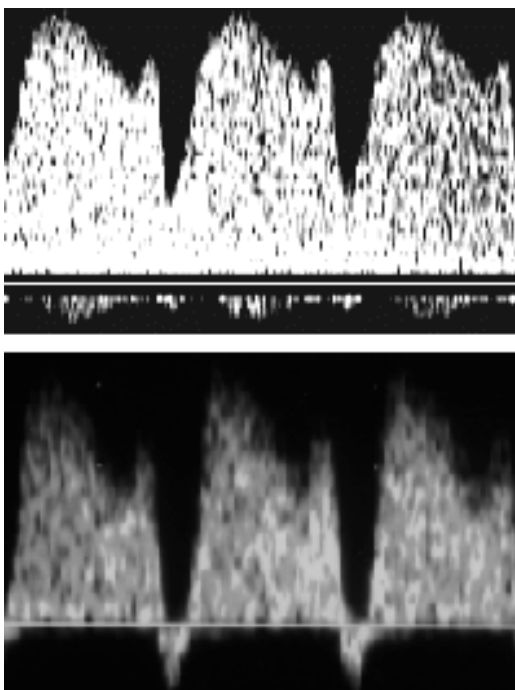
ningu w kierunku zespołu Downa w 1. trymestrze ciąży, ale jest użyteczna w identyfikowaniu płodów z trisomią 13.

Przepływy Dopplerowskie w przewodzie żylnym

Przewód żylny jest unikalnym dla krążenia płodowego naczyniem doprowadzającym dobrze utlenowaną krew z żyły pępowinowej do krążenia wieńcowego i mózgowego, dzięki istnieniu uprzywilejowanego strumienia kierowanego przez otwór owalny bezpośrednio do lewego przedsionka. W przewodzie żylnym obserwuje się charakterystyczny falowy wykres przepływu z wysokimi prędkościami podczas skurczu komór (fala – **S**), ich rozkurczu (fala – **D**) i zachowanym przepływem w kierunku serca w czasie skurczu przed-

sionków (fala – a). W 2. i 3. trymestrze nieprawidłowy zapis z brakiem przepływu lub odwróceniem jego kierunku w trakcie skurczu przedsionków występuje w zagrażającej lub jawnej niewydolności serca.

Między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży nieprawidłowy przepływ w przewodzie żylnym (fot. 4.) jest związany z nieprawidłowościami chromosomalnymi, wadami serca i niekorzystnym rokowaniem dla ciąży (Matias i wsp., 1998; Borrell i wsp., 2003). Badania pochodzące z wyspecjalizowanych ośrodków, obejmujące ponad 5 000 ciężarnych, w tym ok. 280 płodów z trisomią 21, wyka-



Fot. 4. Przepływ w przewodzie żylnym u 12-tygodniowego płodu – prawidłowy zapis (górne zdjęcie) i nieprawidłowa, wsteczna fala a (dolne zdjęcie)

zały, że między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży nieprawidłowa charakterystyka przepływu w przewodzie żylnym występuje w ok. 80 proc. przypadków trisomii 21 i u ok. 5 proc. płodów z prawidłowym kariotypem. Nie stwierdzono istotnego związku między zwiększoną grubością NT a częstością występowania nieprawidłowej charakterystyki przepływu w przewodzie żylnym. Pozwala to sądzić, że ocena przepływów w przewodzie żylnym może być połączona z pomiarem NT w celu poprawy efektywności wczesnego ultrasonograficznego skriningu w kierunku trisomii 21.

Badanie przepływu krwi w przewodzie żylnym jest czasochłonne i wymaga wysokich kwalifikacji. W chwili obecnej jest mało prawdopodobne, aby zostało włączone do rutynowego badania ultrasonograficznego w 1. trymestrze. Może jednakże znaleźć zastosowanie w ośrodkach referencyjnych jako metoda weryfikacji w przypadku granicznych wartości ryzyka obliczonego na podstawie NT i markerów biochemicznych w surowicy.

Nieprawidłowy przepływ krwi w przewodzie żylnym a zaburzenia chromosomalne

- Między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży nieprawidłowy przepływ w przewodzie żylnym stwierdza się u 5 proc. płodów z prawidłowym kariotypem i u ok. 80 proc. z trisomią 21.
- Ocena przepływu w przewodzie żylnym w połączeniu z pomiarem NT może przyczynić się do poprawy efektywności wczesnego ultrasonograficznego skriningu w kierunku trisomii 21.
- Badanie przepływu w przewodzie żylnym jest czasochłonne i wymaga wysokich kwalifikacji. W chwili obecnej jest mało prawdopodobne, aby zostało włączone do rutynowego badania ultrasonograficznego w 1. trymestrze, może być jednakże stosowane w ośrodkach referencyjnych w celu powtórnej oceny ryzyka u pacjentek z granicznymi wynikami skriningu z wykorzystaniem NT i markerów biochemicznych z surowicy.

Przepływy Dopplerowskie w innych naczyniach

Tętnice maciczne

Między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży w tętnicach macicznych nie stwierdza się istotnych różnic w zakresie indeksu pulsacji (PI – *pulsality index*) między ciążami z prawidłowym i nieprawidłowym kariotypem. Wobec powyższego, jest mało prawdopodobne, aby wysoka śmiertelność wewnątrzmaciczna i ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania, charakterystyczne dla najczęstszych anomalii chromosomalnych, były konsekwencją nieprawidłowej inwazji trofoblastu w 1. trymestrze ciąży. Badanie przepływu w tętnicach macicznych nie jest przydatne w skriningu w kierunku anomalii chromosomalnych.

Tętnica pępowinowa

Badanie przepływu w tętnicy pępowinowej nie jest przydatne w skriningu w kierunku zespołu Downa. Jednakże, w trisomii 18 opory przepływu są zwiększone i w ok. 20 proc. stwierdza się utrzymujący się odwrócony przepływ końcoworozkurczowy.

Żyła pępowinowa

W 2. i 3. trymestrze obecność pulsacji w żyłę pępowinowej jest ważnym, późnym objawem zagrożenia życia płodu. Między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży stwierdza się pulsację w żyłę pępowinowej u ok. 25 proc. płodów z prawidłowym kariotypem i u 90 proc. płodów dotkniętych trisomią 18 lub 13. Częstość występowania pulsacji w żyłę pępowinowej w trisomii 21 i u prawidłowych płodów nie różni się znacząco.

Żyła i tętnica szyjna

Nie stwierdzono statystycznie istotnego związku między indeksem pulsacji w żyłę i tętnicy szyjnej oraz grubością NT, ani znaczącej różnicy w wartości PI między płodami z prawidłowym i nieprawidłowym kariotypem.

BADANIE ULTRASONOGRAFICZNE W 2. TRYMESTRZE

W 2., podobnie jak w 1. trymestrze ciąży, każde z zaburzeń chromosomalnych charakteryzuje się występowaniem specyficznych markerów ultrasonograficznych (tab. 1.) (Snijders i Nicolaides, 1996; Nicolaides i wsp., 1992). W przypadku wykrycia któregoś z tych markerów podczas rutynowego badania ultrasonograficznego należy dokładne sprawdzić, czy są obecne inne objawy charakterystyczne dla danej aberracji. Jeżeli stwierdzi się współwystępowanie innych markerów, ryzyko wystąpienia nieprawidłowego kariotypu gwałtownie rośnie. W przypadku izolowanych markerów, decyzja, czy przeprowadzić diagnostykę inwazyjną, zależy od rodzaju stwierdzonego defektu.

Ventriculomegalia

Częstość *ventriculomegalii* stwierdzanej przy urodzeniu wynosi 1:1 000 przypadków. Do jej przyczyn zalicza się zaburzenia chromosomalne i genetyczne, krwawienia wewnątrzczaszkowe lub zakażenia, jednakże w wielu przypadkach nie udaje się w sposób jednoznaczny ustalić etiologii. Ogólna częstość występowania zaburzeń chromosomalnych u płodów z *ventriculomegalią* wynosi 10 proc., najczęściej są to trisomia 21, 18, 13 i triploidia. Zaburzenia chromosomalne występują częściej w przypadkach z łagodną i średnią niż z ciężką *ventriculomegalią*.

Holoprosencephalia

Holoprosencephalia występuje u ok. 1:10 000 noworodków. Pomimo że często prowadzą do niej zaburzenia chromosomalne lub genetyczne, w większości przypadków etiologia pozostaje jednakże nieznaną. Całkowity odsetek zaburzeń chromosomalnych stwierdzanych w *holoprosencephalii* wynosi ok. 30 proc., a do najczęstszych zalicza się trisomię 13 i 18. *Holoprosencephalii* zwykle towarzyszą liczne wady środkowej części twarzy. Zwiększone ryzyko

Badanie ultrasonograficzne w 2. trymestrze ciąży – ekspresja fenotypowa poszczególnych zaburzeń chromosomalnych

- Trisomia 21 – hipoplazja kości nosowej, *nuchal edema*, wady serca, ogniska hiperechogeniczne w sercu, atrezja dwunastnicy i hiperechogeniczne jelito, poszerzenie miedniczek nerkowych łagodnego stopnia, skrócenie kości udowej i w większym stopniu, ramiennej, *sandal gap*, *clinodactylia*, hipoplazja środkowego paliczka piątego palca u dłoni.
- Trisomia 18 – objaw *truskawki* dotyczący głowy płodu, torbiele splotu naczyńiówkowego, agenezja ciała modzelowatego, powiększenie zbiornika wielkiego mózgu, rozszczep wargi i podniebienia, niedorozwój zuchwy (*micrognathia*), *nuchal edema*, wady serca, przepuklina przeponowa, atrezja przełyku, *omphalocele* zawierające zwykle jedynie jelito, pojedyncza tętnica pępowinowa, wady nerek, hiperechogeniczne jelito, przepuklina oponowo-rdzeniowa (*myelomeningocele*), ograniczenie wzrastania płodu, skrócenie kończyn, aplazja kości promieniowej, *overlapping fingers*, stopy końsko-szpotałe lub *rocker bottom feet*.
- Trisomia 13 – *holoprosencephalia*, małogłowie, wady rozwojowe twarzy, wady serca i nerek, często stwierdza się powiększone i hiperechogeniczne nerki, *omphalocele* i polidaktylię pozaosiową.
- Triploidia – w przypadku gdy dodatkowy zestaw chromosomów jest pochodzenia ojcowskiego, wiąże się to ze zmianami zaśnadowymi w łożysku i ciąża rzadko trwa dłużej niż do 20. tygodnia. Gdy stwierdza się podwójny zestaw chromosomów matczynych, ciąża może rozwijać się aż do 3. trymestru. Struktura łożyska jest prawidłowa, lecz jest ono cienkie i płód wykazuje asymetryczne ograniczenie wzrastania ciężkiego stopnia. Zwykle stwierdza się nieznaczną *ventriculomegalię*, niedorozwój zuchwy, wady serca, przepuklinę oponowo-rdzeniową, *syndaktylię* i zniekształcenie palucha, tzw. *high-hiker toe*.
- Zespół Turnera – znacznego stopnia *cystic hygroma*, obrzęk uogólniony, niewielki wysięk w opłucnej i wodobrzusze, wady serca, nerki *podkowiaste*, które można podejrzewać, stwierdzając obustronne, nieznaczne poszerzenie miedniczek nerkowych.

Tab. 1. Najczęstsze zaburzenia chromosomalne towarzyszące anomaliom stwierdzanym ultrasonograficznie

	Trisomia 21	Trisomia 18	Trisomia 13	Triploidia	Zespół Turnera
<i>ventriculomegalia</i>	+	+	+	+	
<i>holoprosencephalia</i>			+		
torbiel spłotu naczyniówkowego		+			
zespół Dandy-Walkera		+	+		
rozszczerz wargi (i podniebienia)		+	+		
niedorozwój żuchwy		+		+	
hipoplazja kości nosowej	+				
<i>nuchal edema</i>	+	+	+		
<i>cystic hygroma</i>					+
przepuklina przeponowa		+	+		
wada serca	+	+	+	+	+
<i>omphalocele</i>		+	+		
atrezja dwunastnicy	+				
atrezja przełyku	+	+			
wady nerek	+	+	+	+	+
skrócenie kończyn	+	+		+	+
<i>clinodactylia</i>	+				
<i>overlapping fingers</i>		+			
<i>polidactylia</i>			+		
<i>syndactylia</i>				+	
stopa końsko-szpotawa		+	+	+	
ograniczenie wzrastania płodu		+		+	+

aberracji chromosomalnej obserwuje się jedynie przy współistnieniu wad innych części ciała i narządów. W przypadkach gdy jest to anomalia izolowana lub związana z wadami dotyczącymi tylko twarzy, nie stwierdza się wzrostu ryzyka.

Torbiel spłotu naczyńiówkowego

Stwierdza się u ok. 2 proc. płodów między 16.–24. tygodniem ciąży, lecz w ponad 95 proc. przypadków zanika samoistnie do 28. tygodnia ciąży i nie powoduje żadnych niekorzystnych następstw. Istnieje związek między obecnością torbieli spłotu naczyńiówkowego i występowaniem zaburzeń chromosomalnych, w szczególności trisomii 18. Przeważająca większość płodów z trisomią 18 wykazuje liczne inne defekty i w związku z tym wykrycie torbieli spłotu naczyńiówkowego powinno skłonić badającego do starannego poszukiwania innych objawów trisomii 18. Jeśli torbiel jest izolowana, ryzyko wystąpienia trisomii 18 jest jedynie marginalnie zwiększone.

Zespół Dandy-Walkera

Wiąże się z szerokim zakresem nieprawidłowości dotyczących robaka mózdzku, torbielowatego poszerzenia komory czwartej i powiększenia zbiornika wielkiego mózgu. Zespół może być sklasyfikowany jako anomalia Dandy-Walkera (całkowita lub częściowa agenezja robaka mózdzku i powiększenie tylnego dołu czaszki), tzw. wariant zespołu Dandy-Walkera (częściowa agenezja robaka mózdzku bez powiększenia tylnego dołu czaszki) lub *mega-cisterna magna* (powiększenie zbiornika wielkiego mózgu z prawidłowym robakiem mózdzku i komorą czwartą). Częstość anomalii Dandy-Walkera przy urodzeniu wynosi ok. 1:30 000. Do jej przyczyn zalicza się zaburzenia chromosomalne i ponad 50 różnych zespołów genetycznych, wrodzone infekcje i teratogeny, takie jak warfaryna, ale może także występować sporadycznie, jako wada izolowana. Całkowita częstość występowania towarzyszących

aberracji chromosomalnych wynosi ok. 40 proc. i dotyczy głównie trisomii 18, 13 i triploidii.

Rozszczep wargi lub wargi i podniebienia

Stwierdza się u ok. 1:800 żywych urodzeń. Na ich powstawanie mogą wpływać zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Po urodzeniu zaburzenia chromosomalne wykrywane są u mniej niż 1 proc. dzieci z rozszczepami. U płodów jednakże stwierdza się towarzyszące aberracje, głównie trisomię 13 i 18 w ok. 20 proc. Ta wyraźna dysproporcja jest wynikiem wstępnego wyselekcjonowania populacji w badaniach prenatalnych, które obejmują płody z wieloma innymi wadami.

*Niedorozwój żuchwy (*micrognathia*)*

Częstość występowania wśród noworodków wynosi 1:1 000. Ten niespecyficzny objaw jest stwierdzany w licznych zespołach genetycznych i zaburzeniach chromosomalnych, głównie trisomii 18 i triploidii. W dwóch badaniach, dotyczących *micrognathii*, odsetek towarzyszących zaburzeń chromosomalnych wynosił ok. 60 proc., ale u wszystkich z tych płodów występowały inne wady lub/i ograniczenie wzrastania.

Hipoplazja kości nosowej

W badaniach ultrasonograficznych między 15.–24. tygodniem ciąży stwierdzono, że u ok. 65 proc. płodów z zespołem Downa występuje hipoplazja kości nosowej i jest ona niewidoczna lub krótsza niż 2,5 mm (Sonek i Nicolaides, 2002; Cicero i wsp., 2003). U płodów z prawidłowym kariotypem częstość występowania hipoplazji kości nosowej jest związana z przynależnością etniczną matki – wynosi mniej niż 1 proc. u rasy białej i do 10 proc. u czarnej. W chwili obecnej trudno przewidzieć, jaki współczynnik wykrywalności można osiągnąć w 2. trymestrze, dzięki połą-

czeniu wieku matki, markerów biochemicznych w surowicy, oceny kości nosowej płodu oraz innych markerów ultrasonograficznych. Niemniej jednak już na podstawie obecnie dostępnych danych można spekulować, że hipoplazja kości nosowej może stać się najbardziej czułym i specyficznym pojedynczym markerem trisomii 21 w 2. trymestrze ciąży.

Przepuklina przeponowa

Częstość występowania przy urodzeniu wynosi ok. 1:4 000 i jest zwykle wadą izolowaną. Towarzyszące zaburzenia chromosomalne, głównie trisomię 18, stwierdza się w ok. 20 proc.

Wady serca

Wady serca oraz wielkich naczyń tętniczych stwierdza się w 4–7 na 1 000 żywych urodzeń i u ok. 30 na 1 000 martwo urodzonych noworodków. Ich etiologia jest różnorodna i prawdopodobnie zależy od wzajemnego oddziaływania licznych czynników genetycznych i środowiskowych. Wady serca występują u ponad 90 proc. płodów z trisomią 18 lub 13, 40 proc. z trisomią 21 i zespołem Turnera, delecjami czy częściowymi trisomiami dotyczącymi różnych chromosomów. W badaniach dotyczących ultrasonograficznego wykrywania wad serca u płodu wykazano obecność zaburzeń chromosomalnych w 25 proc. przypadków.

Omphalocele

Częstość występowania *omphalocele* (przepukliny pępowinowej) wśród noworodków wynosi 1:4 000. Wada ta najczęściej występuje sporadycznie, ale w niektórych przypadkach może wiązać się z zaburzeniami genetycznymi. Aberracje chromosomalne, głównie trisomia 18 i 13, są stwierdzane w ok. 30 proc. przypadków w połowie ciąży i u ok. 15 proc. noworodków. Częstość występowania zaburzeń chromosomalnych jest 4-krotnie większa w przy-

padkach, gdy worek przepukliny zawiera jedynie jelito, niż gdy znajduje się w nim także wątroba lub jej fragment.

Atrezja przełyku

Częstość występowania atrezji przełyku przy urodzeniu wynosi ok. 1: 3 000. W 90 proc. stwierdza się towarzyszącą przetokę tchawiczo-przełykową. Wada ta zwykle występuje sporadycznie. Zaburzenia chromosomalne stwierdza się u 3–4 proc. dotkniętych noworodków, natomiast u płodów aberracje, głównie trisomia 18, towarzyszą ok. 20 proc. zdiagnozowanych przypadków.

Atrezja dwunastnicy

Atrezję lub zwężenie dwunastnicy stwierdza się wśród noworodków z częstością ok. 1:5 000. W większości przypadków wada ta pojawia się sporadycznie, aczkolwiek w niektórych przypadkach występuje autosomalny recesywny wzór dziedziczenia. Trisomia 21 jest stwierdzana w 40 proc. przypadków.

Wady układu moczowego

Badania prenatalne dostarczyły dowodów na to, że nieprawidłowości układu moczowego występują powszechnie w wielu zaburzeniach chromosomalnych. Ryzyko wystąpienia aberracji jest zbliżone zarówno w przypadku jedno- jak i obustronnego występowania wady. Jeśli wada dotyczy nerek, ryzyko nie zależy od jej rodzaju, natomiast w przypadku niedrożności nie jest uzależnione od tego, czy znajduje się w moczowodzie czy cewce moczowej. Niezależnie od tego, czy występuje prawidłowa czy zmniejszona objętość płynu owodniowego lub małowodzie, wartość ryzyka pozostaje niezmienna. Jednakże, częstość występowania zaburzeń chromosomalnych u płci żeńskiej jest 2-krotnie większa niż męskiej. Rodzaj towarzyszących zaburzeń chromosomalnych oraz innych anomalii rozwojowych zależy od typu wykrytych wad nerek.

Jeśli więc wodonercze jest łagodne, najczęściej stwierdza się trisomię 21, podczas gdy w stopniu średnim i ciężkim najpowszechniejszymi zaburzeniami chromosomalnymi są trisomie 18 i 13.

Wady kończyn

Trisomia 21, 18, triploidia i zespół Turnera są związane z relatywnym skróceniem kości długich. *Syndaktylia* wiąże się z triploidią, *clinodactylia* i *sandal gap* z trisomią 21, polidaktylia z trisomią 13, *overlapping fingers*, *rocker bottom feet* i stopa końsko-szpotaowa z trisomią 18.

Ograniczenie wzrastania płodu

Niska masa urodzeniowa jest powszechnym objawem wielu zaburzeń chromosomalnych, lecz częstość występowania aberracji wśród noworodków małych w stosunku do wieku ciążowego wynosi jedynie ok. 1 proc. Dane uzyskane z badań wykonanych po urodzeniu prowadzą jednakże do niedoszacowania związku między zaburzeniami chromosomalnymi i wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania. Dzieje się tak dlatego, że wiele ciąży z płodami o nieprawidłowym kariotypie kończy się samoistnym poronieniem lub obumarciem płodu. Najpowszechniejsze zaburzenia chromosomalne związane z ograniczeniem wzrastania to triploidia i trisomia 18.

Największa częstość występowania zaburzeń chromosomalnych występuje w tych przypadkach, gdzie oprócz ograniczenia wzrastania stwierdza się nieprawidłowości strukturalne płodu, ilość płynu owodniowego jest prawidłowa lub zwiększona oraz w grupie z prawidłowymi przepływami zarówno w tętnicach macicznych, jak i pępowinowych. Ograniczenie wzrastania w wyniku zaburzeń chromosomalnych wykazuje inny obraz kliniczny niż spowodowane niewydolnością łożyska, które charakteryzuje się zmniejszoną ilością płynu owodniowego, zwiększonymi oporami

przepływu w tętnicach macicznych lub/i pępowinowych z towarzyszącą centralizacją krążenia u płodu.

Duże wady

Jeśli badanie ultrasonograficzne wykonane w 2. trymestrze ciąży wykazuje obecność dużych wad u płodu, zaleca się oznaczenie kariotypu, nawet jeśli wszystko wskazuje na to, iż są one izolowane. Częstość występowania tych nieprawidłowości jest niska i wobec tego obciążenia finansowe wynikające z takiego postępowania diagnostycznego będą niewielkie.

Jeśli wady są letalne lub wiążą się z ciężkim upośledzeniem, jak np. *holoprosencephalia*, oznaczenie kariotypu płodu wchodzi w skład serii badań umożliwiających określenie możliwej przyczyny i co za tym idzie ryzyka ponownego wystąpienia.

W przypadku takich wad, których korekcja jest możliwa po urodzeniu lub dzięki chirurgii wewnątrzmacicznej, jak przepuklina przeponowa, konieczne jest wcześniejsze wykluczenie mogących towarzyszyć im zaburzeń chromosomalnych, zwłaszcza że w wielu przypadkach wiążą się z trisomią 18 lub 13.

Mniejsze wady i markery zaburzeń chromosomalnych

Mniejsze wady i markery zaburzeń chromosomalnych występują powszechnie. Zazwyczaj, jeśli nie towarzyszą im zaburzenia chromosomalne, nie prowadzą do upośledzenia rozwoju. Rutynowe oznaczanie kariotypu we wszystkich ciążach, w których stwierdza się te markery, miałyby znaczące implikacje, zarówno w zakresie wzrostu ryzyka poronienia, jak i kosztów. Właściwszym podejściem wydaje się oparcie konsultacji na oszacowaniu *indywidualnego ryzyka* wystąpienia zaburzeń chromosomalnych, w przeciwieństwie do arbitralnego zalecania wykonywania diagnostyki inwazyjnej tylko na tej podstawie, że ryzyko jest *wysokie*.

Indywidualne ryzyko może być obliczone w oparciu o iloraz *ryzyka wstępnego* (wynikającego z wieku matki, wieku ciążowego, wywiadu dotyczącego wcześniejszych ciąż i tam, gdzie jest to możliwe, wcześniejszego skriningu NT i/lub biochemicznego w obecnej ciąży) i LR związanego z określonym defektem.

Najlepsze przybliżenia wartości *pozytywnego* i *negatywnego* LR dla każdego z powszechnych markerów trisomii 21 są podane w tabeli 2. (Nyberg i wsp., 2001; Bromley i wsp., 2002; Nicolaides, 2003).

Tab. 2. Częstość występowania większych i mniejszych defektów lub markerów ultrasonograficznych w 2. trymestrze w trisomii 21 i u płodów z prawidłowym karyotypem w połączonych danych z dwóch dużych badań (Nyberg i wsp., 2001; Bromley i wsp., 2002). Na podstawie tych danych można obliczyć dla każdego z markerów *pozytywne* i *negatywne* LR (z 95-proc. przedziałem ufności). Ostatnia kolumna zawiera LR obliczone dla stwierdzenia izolowanego, pojedynczego markera

Markery ultrasonograficzne	Trisomia 21	Prawidłowy karyotyp	Pozytywne LR	Negatywne LR	LR dla izolowanego markera
nuchal edema	107/319 (33,5%)	59/9331 (0,6%)	53,05 (39,37–71,26)	0,67 (0,61–0,72)	9,8
skrócenie kości ramiennej	102/305 (33,4%)	136/9254 (1,5%)	22,76 (18,04–28,56)	0,68 (0,62–0,73)	4,1
skrócenie kości udowej	132/319 (41,4%)	486/9331 (5,2%)	7,94 (6,77–9,25)	0,62 (0,56–0,67)	1,6
wodonercze	56/319 (17,6%)	242/9331 (2,6%)	6,77 (5,16–8,80)	0,85 (0,79–0,91)	1,0
hiperechogeniczne ognisko w sercu	75/266 (28,2%)	401/9119 (4,4%)	6,41 (5,15–7,90)	0,75 (0,69–0,80)	1,1
hiperechogeniczne jelito	39/293 (13,3%)	58/9227 (0,6%)	21,17 (14,34–31,06)	0,87 (0,83–0,91)	3,0
większe wady	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 (iloraz prawdopodobieństwa)

Większe i mniejsze wady są wykrywane u ok. 75 proc. płodów z trisomią 21 i 10–15 proc. płodów z prawidłowym kariotypem. Wynika z tego, że LR dla trisomii 21, jeśli nie stwierdzono wady lub markera, wynosi 0,30. Wartość LR otrzymuje się, dzieląc częstość występowania danego markera u płodów z zespołem Downa przez częstość wykrywania u prawidłowych płodów. Przykładowo, ogniska hiperechogeniczne w sercu stwierdza się u 28,4 proc. płodów z trisomią 21 i 4,4 proc. płodów z prawidłowym kariotypem, co daje wartość *pozytywnego* LR = 6,41 (28,2/4,4) i *negatywnego* LR = 0,75 (71,8/95,6). W konsekwencji, stwierdzenie hiperechogenicznego ogniska w sercu zwiększa *ryzyko wstępne* 6,41-krotnie, ale jednocześnie nieobecność tego markera prowadzi do jego zmniejszenia o 25 proc.

Analogiczne obliczenia wykonuje się dla każdego z sześciu markerów wymienionych w tabeli 2. Tak więc *ryzyko wstępne* 25-letniej kobiety przychodzącej na badanie ultrasonograficzne w 20. tygodniu ciąży wynosi ok. 1:1 000. Jeśli stwierdza się ognisko hiperechogeniczne w sercu płodu, ale grubość *nuchal edema* nie jest zwiększona, kość ramienna i udowa nie są skrócone, nie ma wodonercza, hiperechogenicznego jelita czy dużej wady, ostateczne LR powinno wynosić 1,1 (6,41x0,67x0,68x0,62x0,85x0,87x0,79), a co za tym idzie, ryzyko pozostaje na poziomie 1:1 000. Z analogiczną sytuacją mamy do czynienia, gdy występuje jedynie łagodne wodonercze (LR=1). Natomiast jeśli u płodu stwierdzamy jednocześnie ognisko hiperechogeniczne w sercu płodu i łagodne wodonercze, przy braku innych defektów, końcowe LR będzie wynosiło 8,42 (6,41x6,77x0,67x0,68x0,62x0,87x0,79), a ryzyko wzrośnie z 1:1 000 do 1:119.

Dostępne dane nie wskazują na istnienie relacji między wymienionymi markerami ultrasonograficznymi w 2. trymestrze oraz pomiarem NT i poziomami wolnej podjednostki β -hCG i PAPP-A w surowicy krwi ciężarnej między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży. Nie

występuje też między nimi żaden związek fizjologiczny. Dlatego uzasadnione jest uwzględnienie rezultatów uprzednio wykonanych testów skriningowych w obliczeniach ryzyka na podstawie markerów biochemicznych. Przykładowo: jeśli 32-letnia kobieta (*ryzyko wstępne* w 20. tygodniu ciąży = 1:559) miała w 1. trymestrze wykonany skrining NT, dzięki czemu ryzyko zostało zredukowane 7-krotnie (do 1:3 913), w przypadku zdiagnozowania izolowanego hiperechogenicznego jelita w 20. tygodniu, jej *ryzyko indywidualne* wzrosło 3-krotnie, do 1:1 304. Jednakże, gdyby wcześniej nie wykonano skriningu NT, w tym samym przypadku 3-krotny wzrost ryzyka oznaczałby jego zwiększenie z 1:559 do 1:186.

Istnieją pewne wyjątki w procesie sekwencyjnego skriningu, który zakłada niezależność między markerami w poszczególnych testach. Przykładowo, stwierdzenie *nuchal edema* czy wady serca w 2. trymestrze ciąży nie może być rozpatrywane jako niezależne od wyników skriningu NT między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży.

Piśmiennictwo

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, Papageorghiou 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, Snijders 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. W: Red. Nicolaides KH. *The 11-14-week scan-The diagnosis of fetal abnormalities*. Parthenon Publishing, New York, 1996; 31–3.

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; w druku.

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, 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. W: Red. Nicolaides KH. *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. Carnforth, Parthenon Publishing, USA, 1996; 109–13.

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.

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

PRAWDŁOWY KARIOTYP I ZWIĘKSZONA GRUBOŚĆ PRZEZIerności KARKOWEJ

Zwiększona grubość NT jest typowym objawem występującym w trisomii 21 i innych zaburzeniach chromosomalnych. Wiąże się ze zwiększonym ryzykiem śmierci płodu, a także z występowaniem licznych wad, deformacji, dysgenezy i zespołów genetycznych. W tym rozdziale dokonano przeglądu dostępnych danych, dotyczących płodów z prawidłowym kariotypem i zwiększonym NT. W oparciu o grubość NT można oszacować szanse na przeżycie płodu oraz urodzenie zdrowego dziecka, nieobarczonego żadną poważną wadą wrodzoną. Te informacje są bardzo istotne podczas udzielania konsultacji rodzicom i w planowaniu odpowiedniego prowadzenia ciąży.

U prawidłowych płodów grubość NT zwiększa się wraz ze wzrostem CRL. Mediana i 95. centyl dla CRL=45 mm wynoszą odpowiednio 1,2 i 2,1 mm, a dla CRL=84 mm – 1,9 i 2,7 mm (Snijders i wsp., 1998). 99. centyl nie zmienia się znacząco z CRL i wynosi ok. 3,5 mm. Termin zwiększone NT odnosi się do pomiaru, którego wartość przekracza 95. centyl i jest używany niezależnie od tego, czy zbiornik płynu zawiera przegródki, ogranicza się jedynie do szyi lub rozciąga na całą tkankę podskórną płodu. Po 14. tygodniu ciąży płyn zgromadzony w zwiększonym NT zwykle ulega resorpcji, ale w niektórych przypadkach nadal się gromadzi, tworząc *nuchal edema* lub *cyctic hygroma*.

ROKOWANIE U PŁODÓW ZE ZWIĘKSZONĄ GRUBOŚCIĄ NT

Relacje między grubością NT i częstością występowania zaburzeń chromosomalnych, poronień i wewnątrzmacicznej śmierci płodu oraz większych wad rozwojowych są podsumowane w tab. 1. (Sotkowska i wsp., 2004).

Zaburzenia chromosomalne

Częstość występowania zaburzeń chromosomalnych rośnie wykładniczo wraz ze wzrostem NT (tab. 1.; Snijders i wsp., 1998). Wśród płodów z nieprawidłowym kariotypem, u ok. 50 proc. stwierdza się trisomię 21, 25 proc. – trisomię 18 lub 13, 10 proc. – zespół Turnera, 5 proc. – triploidię, a u 10 proc. występuje inna aberracja chromosomalna.

Wewnątrzmaciczna śmierć płodu

W grupie płodów z prawidłowym kariotypem ryzyko śmierci płodu rośnie wykładniczo wraz ze wzrostem NT od 1,3 proc. dla NT

Tab. 1. Relacje między grubością NT i częstością występowania zaburzeń chromosomalnych, poronień i wewnątrzmacicznej śmierci płodu oraz większych wad rozwojowych. W ostatniej kolumnie przedstawiono prawdopodobieństwo urodzenia zdrowego dziecka bez dużych wad rozwojowych

Przezierność karkowa	Zaburzenia chromosomalne	Prawidłowy kariotyp		Zdrowe dziecko
		śmierć płodu	duże wady wrodzone	
<95. centyla	0,2%	1,3%	1,6%	97%
95.–99. centyla	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%

między 95.–99. centylem do ok. 20 proc. dla NT równego 6,5 mm lub większego (tab. 1.; Souka i wsp., 2001; Michailidis i Economides, 2001). U większości płodów, które obumierają, śmierć następuje przed 20. tygodniem ciąży i zwykle poprzedza ją progresja zmian od zwiększonego NT do ciężkiego obrzęku uogólnionego.

Wady wrodzone i zaburzenia rozwojowe

Za duże wady wrodzone uznaje się te, które wymagają leczenia zachowawczego lub/i chirurgicznego, jak również zaburzenia prowadzące do upośledzenia umysłowego. Zwiększone NT wiąże się ze wzrostem częstości występowania dużych wad u płodu. W przeanalizowanych danych z 28 badań, obejmujących ogółem 6 153 płodów z prawidłowym kariotypem i zwiększonym NT, średnia częstość dużych wad wynosiła 7,3 proc. (Souka i wsp., 2004). Występowały znaczne różnice między poszczególnymi badaniami, dotyczące częstości wykrywania poważniejszych wad, która wahała się od 3 do 50 proc. Było to spowodowane przyjęciem różnych wartości dla dolnej granicy nieprawidłowego NT – od 2 do 5 mm.

Częstość występowania dużych wad wrodzonych u płodów z prawidłowym kariotypem rośnie proporcjonalnie do grubości NT, od 1,6 proc. przy NT poniżej 95. centyla, do 2,5 proc. dla NT między 95.–99. centylem i następnie wykładniczo do ok. 45 proc. dla NT wynoszącego 6,5 mm lub więcej (tab. 1.; Souka i wsp., 2001; Michailidis i Economides, 2001).

Opóźnienie rozwojowe

W grupie dzieci o prawidłowym kariotypie i budowie anatomicznej, u których stwierdzono w życiu płodowym zwiększoną grubość NT, częstość występowania opóźnienia rozwoju psychoruchowego

wynosiła 2–4 proc. (Souka i wsp., 2004). Trudno jednakże ocenić znaczenie kliniczne tych wyników, ponieważ tylko jedno badanie zostało wykonane z grupą kontrolną. Brady i wsp. (1998) przeprowadzili badania kliniczne u 89 dzieci, u których NT w 1. trymestrze ciąży było większe lub równe 3,5 mm i 302 dzieci z grubością NT w życiu płodowym mniejszą niż 3,5 mm. Opóźnienie w osiągnięciu zasadniczych etapów rozwoju zaobserwowano tylko u jednego dziecka w każdej z grup.

ANOMALIE ROZWOJOWE ZWIĄZANE ZE ZWIĘKSZONYM NT

W literaturze spotyka się doniesienia o stwierdzeniu u płodów ze zwiększonym NT wielu wad i zaburzeń rozwojowych – zebrano je w tab. 2.

Częstość występowania niektórych anomalii, takich jak *anencephalia*, *holoprosencephalia*, *gastroschisis*, wady nerek i rozszczep kręgosłupa, może nie różnić się od populacji ogólnej. Jednakże duże wady serca, przepuklina przeponowa, *omphalocele*, *body stalk anomaly*, wady szkieletu i pewne zespoły genetyczne, m.in. wrodzony przerost nadnerczy, *fetal akinesia deformation sequence*, zespoły Noonana i Smith-Lemli-Opitza czy rdzeniowy zanik mięśni wydają się występować znacząco częściej. Może to sugerować, że są związane z patofizjologią zwiększonego NT.

Wady serca

Istnieje znaczący związek między zwiększoną grubością NT a wadami serca zarówno u płodów z prawidłowym, jak i nieprawidłowym kariotypem (Hyett i wsp., 1997, 1999). W ośmiu badaniach potwierdzono przydatność skryningu NT dla wykrywania wad serca (Souka i wsp., 2004). W sumie wśród przebadanych 67 256 ciąż

częstość występowania dużych wad serca wynosiła 2,4 na 1 000. Dla FPR=4,9 proc. wartość DR dla wad serca wynosiła ok. 37,5 proc.

W przeprowadzonej metaanalizie badań przesiewowych stwierdzono, że współczynniki wykrywalności dla wad serca wynosiły odpowiednio ok. 37 proc. dla 95. i 31 proc. dla 99. centyla grubości NT (Makrymidas i wsp., 2003).

U płodów z prawidłowym kariotypem częstość występowania dużych wad serca wzrasta wykładniczo wraz ze wzrostem grubości NT. Wynosi ona 0,16 proc., jeżeli NT jest mniejsze od 95. centyla, do ok. 1 proc. dla NT między 2,5–3,4 mm; 3 proc. dla NT – 3,5–4,4 mm; 7 proc. dla NT – 4,5–5,4 mm; 20 proc. dla NT – 5,5–6,4 mm i 30 proc. dla NT równego lub większego od 6,5 mm (Souka i wsp., 2004).

Zwiększone NT stanowi wskazanie do wykonania specjalistycznego badania echokardiograficznego płodu. Całkowita częstość występowania dużych wad serca w tej grupie płodów (1–2 proc.) jest zbliżona do stwierdzanej w ciążach powikłanych cukrzycą czy urodzeniem dziecka z wadą serca w wywiadzie. Stanowią one ogólnie przyjęte i uznane wskazania do echokardiografii płodu.

W chwili obecnej specjalistyczna echokardiografia płodowa nie jest wystarczająco dostępna, aby sprostać wzrostowi zapotrzebowania na to badanie, spowodowanemu przyjęciem 95. centyla grubości NT jako wartości granicznej. Natomiast ustalenie granicy na poziomie 99. centyla prowadzi jedynie do nieznacznego zwiększenia liczby skierowań, ale za to w tak wyselekcjonowanej populacji częstość występowania dużych wad serca jest bardzo duża.

Jeżeli płód zostanie zaliczony do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia wrodzonych wad serca ze względu na zwiększoną grubość NT, nie należy czekać ze specjalistycznym badaniem echokardiograficznym aż do 20. tygodnia ciąży. Wysoka rozdzielczość stosowanych obecnie aparatów ultrasonograficznych pozwala na wykonanie szczegółowego badania serca płodu w 1. trymestrze ciąży. W większości przypadków

badanie echokardiograficzne już od 13. tygodnia ciąży umożliwia wykluczenie dużych wad serca płodu. Z drugiej strony, jeśli podejrzewa się wadę serca już we wczesnej ciąży, wykonywanie kontrolnych badań w późniejszym okresie prowadzi do wcześniejszego postawienia prawidłowej diagnozy. Dzięki temu możliwe jest zapewnienie odpowiednich warunków porodu i opieki nad noworodkiem.

W skriningu dużych wad serca optymalnym postępowaniem jest wykonywanie echokardiografii zarówno u płodów, u których stwierdza się zwiększoną grubość NT między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży, jak i tych z nieprawidłowym obrazem czterech jam serca w 2. trymestrze. Te dwa wskazania wzajemnie się uzupełniają. Tetralogia Fallota, przełożenie wielkich naczyń i koarktacja aorty są rzadko wykrywane przy okazji rutynowej oceny czterech jam serca, jednakże w znacznym odsetku towarzyszy im zwiększona grubość NT.

Body stalk anomaly

Body stalk anomaly to letalna, sporadycznie występująca wada, stwierdzana u ok. 1 na 10 000 płodów między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży. Obraz ultrasonograficzny obejmuje znaczne nieprawidłowości przedniej ściany brzucha, ciężką kifoskoliozę i krótką pępowinę z pojedynczą tętnicą (Daskalakis i wsp., 1997). Górna część ciała płodu jest widoczna w jamie owodni, a dolna w jamie kosmówki, co sugeruje, że przyczyną tego zespołu może być wczesne pęknięcie owodni, jeszcze przed zarośnięciem jamy kosmówki. Pomimo że NT jest zwiększone w 85 proc. przypadków, kariotyp jest zwykle prawidłowy.

Przepuklina przeponowa

U ok. 40 proc. płodów z przepukliną przeponową stwierdza się zwiększone NT. Dotyczy to ponad 80 proc. ciężkich przypadków, u których dochodzi do zgonu w okresie noworodkowym z powodu hipoplazji płuc, i ok. 20 proc. tych, które przeżywają (Sebire i wsp.,

Tab. 2. Wady wrodzone i zaburzenia rozwojowe stwierdzone u płodów ze zwiększonym NT

<p>Wady ośrodkowego układu nerwowego <i>acrania/anencephalia</i> agenezja ciała modzelowatego <i>craniosynostosis</i> zespół Dandy-Walkera <i>diastematomyelia</i> <i>encephalocele</i> zespół Fowlera <i>holoprosencephalia</i> zespół wodogłowia letalnego <i>iniencephalia</i> zespół Jouberta <i>macrocephalia</i> <i>microcephalia</i> rozszczep kręgosłupa <i>trigonocephalia C</i> <i>ventriculomegalia</i></p>	<p>Wady przewodu pokarmowego choroba Crohna atrezja dwunastnicy atrezja przełyku niedrożność jelita cienkiego</p> <p>Wady układu moczowo-płciowego obojnacze narządy płciowe wrodzony przerost nadnerczy wrodzony zespół nerczycowy wodonercze spodziewtwo <i>infantile polycystic kidneys</i> zespół Meckel-Grubera <i>megacystis</i> <i>multicystic dysplastic kidneys</i> agenezja nerek</p>	<p>Niedokrwistość u płodu niedokrwistość Blackfan-Diamonda wrodzona porfiria erytropoetyczna niedokrwistość dyserytropoetyczna niedokrwistość Fanconiego infekcja parwowirusem B19 cz-talasemia</p> <p>Wady połączeń nerwowo-mięśniowych <i>fetal akinesia deformation sequence</i> dystrofia miotoniczna rdzeniowy zanik mięśni</p>
<p>Wady twarzy brak/niedorozwój zuchwy rozszczep wargi i podniebienia <i>microphthalmia</i> zespół Treacher-Collinsa</p>	<p>Wady szkieletu <i>achondrogenesis</i> achondroplazja dysplazja zaciskająca klatki piersiowej osteochondrodysplazja Blomstranda dysplazja kempomieliczna dysplazja obojczykowo-czaszkowa hipochondroplazja hipofosfatazja zespół Jarcho-Levina kifoskolioza</p>	<p>Defekty metaboliczne zespół Beckwith-Wiedemanna gangliozyoza GM1 niedobór dehydrogenazy długiego łańcucha 3-hydroksyacetylowanego koenzymu A mukopolisacharydoza typu VII zespół Smith-Lemli-Opitza krzywica witamino-D oporna zespół Zellwegera</p>
<p>Zaburzenia dotyczące szyi <i>cystic hygroma</i> tłuszczak okolicy szyi</p>	<p><i>limb reduction defects</i> zespół Nance-Sweeneya <i>osteogenesis imperfecta</i> zespół Roberta zespół Robinowa zespół krótkiego zębra z polidaktylią</p>	<p>Inne wady <i>body stalk anomaly</i> zespół Brachmann-de Lange zespół CHARGE niedobory układu odpornościowego wrodzony obrzęk limfatyczny zespół EEC encefalopatia miokloniczna noworodków zespół Noonana zespół Perlmana zespół Sticklera</p>
<p>Wady serca zespół Di George'a</p>	<p><i>sirenomelia</i> stopa końsko-szpotaowa dysplazja tanatoforyczna zespół VACTER</p>	<p>inne niezidentyfikowane zespoły ciężkie upośledzenie rozwojowe</p>
<p>Wady układu oddychawczego zwyrodnienie guczolowo-torbielowate płuc przepuklina przeponowa zespół Fryna</p>		
<p>Wady ściany jamy brzusznej <i>cloacal exstrophy</i> <i>omphalocele</i> <i>gastroschisis</i></p>		

1997). U płodów z przepukliną przeponową i zwiększonym NT już w 1. trymestrze może dochodzić do przemieszczenia trzewi do klatki piersiowej. W tej grupie długotrwały ucisk prowadzi do hipoplazji płuc. Natomiast w przypadkach o lepszym rokowaniu przemieszczenie narządów jamy brzusznej do klatki piersiowej najprawdopodobniej następuje później, w 2. lub 3. trymestrze ciąży.

Omphalocele

Między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży *omphalocele* (należy odróżnić od fizjologicznej przepukliny pępowinowej, która może być widoczna do 11⁺⁵ tygodnia) występuje u ok. 1 na 1 000 płodów, a częstość współistniejących zaburzeń chromosomalnych, głównie trisomii 18, wynosi ok. 60 proc. (Snijders i wsp., 1995). U płodów z *omphalocele* zwiększoną grubość NT stwierdza się w ok. 85 proc. przypadków z nieprawidłowym i 40 proc. z prawidłowym kariotypem.

Megacystis

Megacystis u płodu rozpoznaje się, gdy wymiar podłużny pęcherza moczowego w płaszczyźnie strzałkowej jest większy lub równy 7 mm. Stwierdza się je w ok. 1 na 1 500 ciąż między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem. U płodów z *megacystis* zwiększone NT obserwuje się w ok. 75 proc. przypadków z zaburzeniami chromosomalnymi, głównie trisomią 13, i w ok. 30 proc. z prawidłowym kariotypem (Liao i wsp., 2003).

Zaburzenia genetyczne

Zaburzenia genetyczne związane ze zwiększonym NT przedstawia tab. 3.

Tab. 3. Zaburzenia genetyczne związane ze zwiększonym NT

Zespół genetyczny	Dziedziczenie	Częstość występowania u noworodków	Rokowanie i możliwe do wykrycia ultrasonograficznie objawy
<i>achondrogenesis</i>	AR	1:40 000	Letalna dysplazja szkieletowa. Znaczne skrócenie kończyn, wąska klatka piersiowa, nieprawidłowa mineralizacja kręgow. Mineralizacja czaszki jest prawidłowa w typie II i słaba w typie I.
achondroplazja*	AD	1:26 000	Inteligencja i oczekiwana długość życia w normie. Skrócenie kończyn, <i>makrocephalia</i> , zapadnięta nasada nosa, zwiększona lordoza lędźwiowa — zwykle stwierdzane powyżej 22. t.c.
wrodzony przerost nadnerczy*	AR	1:5 000	Niedobór jednego z enzymów szlaku biosyntezy kortyzolu, prowadzący do nadmiernej produkcji prekursorów tego enzymu i androgenów. Zwiększone NT, obojnacze narządy płciowe u dziewczynek.
dysplazja zaciskająca klatki piersiowej	AR	1:70 000	Rokowanie zróżnicowane — od zgonu w okresie noworodkowym do normalnego przeżycia. Wąska klatka piersiowa i skrócenie kończyn o charakterze <i>rhizomielii</i> , które może nie być wykrywalne przed 22. t.c.
zespół Beckwith-Wiedemanna	sporadycznie	1:14 000	W niektórych przypadkach występuje upośledzenie umysłowe, do którego dochodzi, jak się uważa, w wyniku nieprawidłowo leczonej hipoglikemii. W ok. 5 proc. stwierdza się nowotwory w okresie dzieciństwa, najczęściej <i>nephroblastoma</i> i <i>hepatoblastoma</i> . W trakcie badania ultrasonograficznego u płodu stwierdza się makrosomię i <i>amphalocle</i> .
niedokrwistość Blackfan-Diamonda	AD, AR	1:200 000	Wrodzona niedokrwistość hipoplastyczna wymaga leczenia z podawaniem sterydów i powtarzanych transfuzji krwi. Ryzyko wystąpienia złośliwych nowotworów krwi, głównie ostrej białaczki, jest zwiększone. Stwierdza się zniekształcenie kciuka, hiperteloryzm, wady serca i układu moczowo-płciowego.
osteochondrodysplazja Blomstranda	AR	rzadko	Letalna dysplazja szkieletowa. Znaczne skrócenie kończyn, wąska klatka piersiowa, zwiększona gęstość kości.
zespół Brachmann-de Lange	AD	1:160 000	Upośledzenie umysłowe. Wewnątrzmaciczne opóźnienie wzrastania płodu, skrócenie kończyn, wady serca, przepuklina przeponowa.
dysplazja karpomieliczna	AR	1:200 000	Letalna dysplazja szkieletowa. Krótkie i wygięte łukowato kończyny dolne, wąska klatka piersiowa.

Tab. 3. c.d.

zespół CHARGE	sporadycznie	rzadko	Skrót: <i>Coloboma</i> w oku, wada serca (<i>Heart anomaly</i>), <i>choanal atresia</i> , opóźnienie wzrostu i rozwoju umysłowego (<i>growth and mental Retardation</i>), hipoplazja gonad (<i>Gonadal hypoplasia</i>), nieprawidłowości małżowiny usznej i/lub głuchota (<i>Ear abnormalities and/or deafness</i>). Może nie być wad możliwych do wykrycia prenatalnie.
dysplazja obojczykowo-czaszkowa	AD	rzadko	Normalna oczekiwana długość życia. Hipoplazja obojczyków i kości nosowej.
zespół Di George'a	sporadycznie	1:4 000	W 90 proc. przypadków jest wynikiem powstającej <i>de novo</i> delecji 22q11.2. Charakteryzuje się hipokalcemią u noworodka w wyniku hipoplazji przytarczyc i podatnością na infekcje z powodu hipoplazji lub aplazji grasicy. Może występować szeroki zakres wad serca, w tym tetralogia Fallota, przerwany łuk aorty, wspólny pień tętniczy i prawostronny łuk aorty. Powszechnie stwierdza się niski wzrost i średniego stopnia problemy z nauką.
niedokrwistość dyserytropeetyczna	AD, AR	rzadko	Wrodzona, zwykle łagodna niedokrwistość. W niektórych przypadkach stwierdza się ciężką anemię i obrzęk uogólniony płodu.
zespół EEC	AD	rzadko	Skrót: <i>Ectrodactyly-Ectodermal dysplasia-Cleft palate</i> (ektrodaktylia, dysplazja ektodermalna, rozszczep podniebienia). Duża różnorodność ekspresji fenotypowej. Rozszczep dłoni i stopy; nieprawidłowości włosów, zębów, paznokci, gruczołów potowych; rozszczep wargi i/lub podniebienia.
wrodzona porfiria erytropeetyczna (choroba Gunthera)	AR	rzadko	Zwykle objawia się w dzieciństwie ciężką nadwrażliwością skóry na światło z postępującym rozwojem pęcherzowych zmian prowadzących do infekcji, w dalszej kolejności resorpcji kości, zbliźnowacenia skóry i przewlekłej anemii hemolitycznej. W ciężkich przypadkach stwierdza się obrzęk uogólniony płodu.
niedokrwistość Fanconiego	AR	1:22 000	Wrodzona niedokrwistość aplastyczna charakteryzująca się pancytopenią i samostną niestabilnością chromosomów. Fenotyp i wiek wystąpienia objawów są zróżnicowane. Może nie być wykrywalnych ultrasonograficznie anomalii.
<i>fetal akinesia deformation sequence</i>	AR, sporadycznie	rzadko	Zespół o zróżnicowanych mechanizmach etiopatogenetycznych, prowadzących do wielokrotnych złamań stawów, często związanych z występowaniem u płodu miopatii, neuropatii lub zaburzeń tkanki łącznej. W ciężkich przypadkach stwierdza się <i>arthrogryposis</i> i zwiększone NT w 1. trymestrze.

Tab. 3. c.d.

zespół Fowlera	AR	rzadko	Waskulopatia proliferatywna ośrodkowego układu nerwowego prowadząca do przerwania ciągłości tkanki, dezorganizacji i martwicy kwatoczej rozwijającego się mózgu płodu. Objawy stwierdzone prenatalnie to <i>hydranencephalia</i> i <i>arthrogryposis</i> .
zespół Fryna	AR	1:15 000	Zwykle letalny. Przepuklina przeponowa, wady palców, krótka, pletwiasta szyja.
gangliozydoza typu I*	AR	rzadko	Postępujące pogorszenie się stanu neurologicznego, prowadzące do wcześniej objawiającego się ciężkiego upośledzenia rozwoju psychofizycznego. Śmierć następuje przed 10. rokiem życia z powodu infekcji dróg oddechowych. Ultrasonograficznie u płodu stwierdza się powiększenie narządów jamy brzusznej i obrzęk uogólniony.
zespół wodogłowia letalnego	AR	1:20 000	Zespół letalny, charakteryzujący się występowaniem wodogłowia, agenezi ciała modelowatego, rozszczepu wargi i/lub podniebienia, niedorozwoju żuchwy, polidaktylii, stopy końsko-szpotawej i wad przegrody międzykomorowej lub/i międzyprzedsionkowej.
hipochondroplazja	AD	1:26 000	Przypomina achondroplazję i charakteryzuje się karłowatością ze skróceniem kończyn, objawiającą się w dzieciństwie. Prenatalnie można stwierdzić krótkie kończyny i <i>makrocefalię</i> .
hipofosfatazja	AR	1:100 000	Wyróżnia się postać okołourodzeniową, niemowlęcą, dziecięcą i dorosłą, w zależności od wieku, w którym występują objawy. W postaci okołourodzeniowej stwierdza się hipomineralizację czaszki i kręgosłupa, skrócenie kończyn i wąską klatkę piersiową.
<i>infantile polycystic kidney</i>	AR	1:10 000	Wyróżnia się postać okołourodzeniową, niemowlęcą, dziecięcą i młodocianą, w zależności od stopnia ciężkości choroby i wieku wystąpienia objawów. Ultrasonograficznie u płodu można stwierdzić duże, hiperechogeniczne nerki i małowodzie.
zespół Jarcho-Levina	AR	1:500 000	Schorzenie o zróżnicowanej etiologii, objawiające się występowaniem skoliozy i zaburzeniem struktury kręgosłupa. Wyróżnia się II typy. W <i>spondylathoracic dysplasia</i> stwierdza się wąską klatkę piersiową, w okresie niemowlęcym rozwija się letalna niewydolność oddechu. <i>Spondylacostal dysplasia</i> umożliwia osiągnięcie wieku dorosłego, lecz wiąże się z pewnego stopnia niepełnosprawnością fizyczną.
zespół Jouberta	AR	rzadko	Głębokie upośledzenie umysłowe i rozwojowe. Śmierć następuje zwykle w ciągu pierwszych 5 lat życia. Stwierdza się całkowity lub częściowy brak robaka mózdzku.
niedobór dehydrogenazy długiego łańcucha 3-hydroksyacetylowanego koenzymu A*	AR	rzadko	Schorzenie letalne, objawiające się obniżonym napięciem mięśniowym, kardiomiopatią i obrzękiem uogólnionym.

Tab. 3. c.d.

obrzęk limfatyczny	AD	rzadko	Hipoplazja/aplazja naczyń limfatycznych, zwykle dotycząca kończyn dolnych. Wyróżnia się III typy: wrodzony (choroba Milroya, stwierdzona przy urodzeniu), wczesny (początek w okresie dojrzewania) i późny (początek w wieku średnim). Wrodzony obrzęk limfatyczny jest najrzadszą i najcięższą postacią. Może nie być objawów wykrywalnych ultrasonograficznie u płodu.
zespół Meckel-Grubera	AR	1:10 000	Zespół letalny. Typowe objawy to <i>encephalocele</i> , obustronnie występujące policystyczne nerki i polidaktylia.
mukopolisacharydoza typu VII*	AR	rzadko	Upośledzenie umysłowe, niski wzrost, <i>makrocephalia</i> , ubytek słuchu, zmętnienie rogówki i nawracające infekcje dolnych dróg oddechowych.
dystrofia miotoniczna*	AD	1:25 000	Defekt genetyczny, polegający na wielokrotnym powtórzeniu sekwencji trinukleotydowej w genie zlokalizowanym na chromosomie 19, kodującym kinazę proteinową. Wiek pojawienia się objawów i stopień ciężkości choroby zależą od liczby powtórzeń. Mutacja może przybierać coraz cięższą formę w kolejnych pokoleniach. Ciężkie wrodzone postaci występują prawie wyłącznie u potomstwa dotkniętych kobiet. Objawami stwierdzanymi ultrasonograficznie przed urodzeniem mogą być zmniejszona liczba ruchów płodu i wielowodzie w 3. trymestrze.
zespół Nance-Sweeneya	AR	rzadko	Inteligencja i spodziewana długość życia w normie. Krótkie kończyny, nieprawidłowości rozwoju kręgosłupa.
zespół nerczykowy*	AR	1:8 000 w Finlandii	Niewydolność nerek wymagająca przeszczepu w ciągu pierwszych 4 lat życia. U płodu ultrasonograficznie może być stwierdzany przejściowy obrzęk.
zespół Noonana	AD	1:2 000	Oczekiwana długość życia może być w normie w przypadkach, w których nie występuje ciężka wada serca. Nieznaczne upośledzenie umysłowe jest obecne w 1/3 przypadków. Większość przypadków jest diagnozowana po urodzeniu. Objawy stwierdzone ultrasonograficznie u płodu to obrzęk tkanki podskórnej, płyn w opłucnej, wielowodzie i wady serca, takie jak stenoza zastawki płucnej i kardiomiopatia przerostowa. Mogą być możliwe do wykrycia dopiero w 3. trymestrze.
<i>osteogenesis imperfecta</i> typu II*	AR	1:60 000	Letalna dysplazja szkieletowa. Krótkie kończyny i żebra z licznymi złamaniami, hipomineralizacja czaszki.

Tab. 3. c.d.

zespół Perlmana	AR	rzadko	Zbliżony do zespołu Beckwith-Wiedemanna. Śmiertelność płodów i noworodków wynosi ponad 60 proc., a u tych, które przeżyją, bardzo częste jest opóźnienie rozwoju psychoruchowego. Objawy stwierdzone ultrasonograficznie u płodu to postępująca makrosomia i powiększenie nerek.
zespół Roberta	AR	rzadko	W badaniach cytogenetycznych stwierdza się przedwczesne oddzielenie i zniekształcenie centromerów. Charakteryzuje się występowaniem symetrycznych anomalii kończyn o różnym stopniu nasilenia (<i>tetraphocomelia</i>), rozszczepem wargi i/lub podniebienia, małogłowie i ograniczeniem wzrastania.
zespół Robinowa	AR	rzadko	Zaburzenie układu szkieletowego, charakteryzujące się skróceniem przedramion, kości czołowych, tzw. <i>frontal bossing</i> , hiperteloryzmem i nieprawidłowościami kręgow.
zespół krótkiego zębra z polidaktylią	AR	rzadko	Letalna dysplazja szkieletowa. Wyróżnia się IV typy: typ I (Saldino-Noonana) charakteryzuje się wąskimi przynasadami kości; typ II (Mojewskiego) rozszczepem wargi i/lub podniebienia i nieproporcjonalnie skróconymi piszczelami; typ III (Naumoffa) szerokimi przynasadami kości z ostrogami; typ IV (Beemer-Langerera) pośrodkowym rozszczepem wargi, niezwykle krótkimi zębami i wystającym brzuchem z przepukliną pępkową. Objawy stwierdzone ultrasonograficznie u płodu to krótkie kończyny, wąska klatka piersiowa i polidaktylia.
zespół Smith-Lemli-Opitza*	AR	1:20 000	Wysoka śmiertelność okołourodzeniowa noworodków i ciężkiego stopnia upośledzenie umysłowe. Objawy stwierdzone ultrasonograficznie u płodu to polidaktylia, wady serca, obojnacze lub żeńskie narządy płciowe zewnętrzne u osobników męskich.
rdzeniowy zanik mięśni typu I*	AR	1:7 000	Postępujące osłabienie siły mięśniowej, prowadzące do śmierci przed upływem 2. roku życia z powodu niewydolności oddechowej. Ciężarna często zgłasza słabsze ruchy płodu, a objawy zwykle rozpoczynają się po urodzeniu lub przed upływem 6. miesiąca życia.
zespół Sticklera	AD	1:10 000	Progresywna <i>myopia</i> , rozpoczynająca się w 1. dekadzie życia, prowadząca do oddzielenia siatkówki i ślepoty, utraty słuchu, sylwetka przypominająca charakterystyczną dla zespołu Marfana, lecz przy normalnym wzroście. Przedwczesne zmiany degeneracyjne w wielu stawach. W niektórych przypadkach można ultrasonograficznie przed urodzeniem stwierdzić rozszczep wargi i/lub podniebienia lub niedorozwój żuchwy.
α -talasemia*	AR	powszechnie w populacjach wywodzących się z basenu Morza Śródziemnego i Azji	<i>Locus alfa</i> koduje łańcuch polipeptydowy α , który jest obecny zarówno w postaci hemoglobiny występującej u dorosłych ($\alpha 2/\beta 2$), płodowej ($\alpha 2/\gamma 2$), jak i zarodkowej ($\alpha 2/\epsilon 2$). W warunkach prawidłowych istnieją cztery kopie genu <i>alfa</i> . Brak wszystkich kopii genu <i>alfa</i> prowadzi do homozygotycznej postaci α -talasemii, która objawia się obrzękiem uogólnionym płodu, zwykle w 2. trymestrze.

Tab. 3. c.d.

dysplazja tanatoforyczna*	sporadycznie	1:10 000	Letalna dysplazja szkieletowa. Znaczne skrócenie kończyn, wąska klatka piersiowa, nieproporcjonalnie duża głowa z wypukłym czołem.
zespół Treacher-Collinsa	AD	1:50 000	Spodziewana długość życia w normie. Niedorozwój zuchwy, deformacje małżowin usznych.
<i>trigonocephalia</i> C	AR	1:15 000	Około połowy pacjentów z tym zespołem umiera w okresie niemowlęcym, przeżycie wiąże się z ciężkiego stopnia upośledzeniem umysłowym i postępującym małowagiem. <i>Trigonocephalia</i> , krótka kość nosowa, powiększona kość szczękowa.
zespół VACTER	sporadycznie, AR	1:6 000	Skrót: <i>Vertebral abnormalities, Anal atresia, Cardiac defects, Tracheo-Esophageal fistula with esophageal atresia, Radial and Renal defects</i> (nieprawidłowości kręgow, atrezja odbytu, wady serca, przetoła tchawiczo-przetykowa z atrezią przetyku, wady kości promieniowej i nerek). Rokowanie zależy od indywidualnie występującej kombinacji wad i ich ciężkości. Sprawność umysłowa jest zwykle w normie.
krzywica witamino-D oporna	AR	rzadko	Brak
zespół Zellwegera*	AR	1:25 000	Śmierć następuje zwykle w ciągu pierwszych 2 lat życia, najczęściej z powodu infekcji dróg oddechowych i niewydolności wątroby. Objawy możliwe do wykrycia prenatalnie to hipertelorizm, wady serca i ośrodkowego układu nerwowego, hepatomegalia i wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu.

* Zespoły genetyczne, które można zdiagnozować prenatalnie dzięki analizie DNA.

AR – autosomalny recesywny

AD – autosomalny dominujący

PATOFIZJOLOGICZNE PODŁOŻE ZWIĘKSZONEJ GRUBOŚCI NT

Różnorodność czynników prowadzących do zwiększenia NT sugeruje, że może istnieć więcej niż jeden mechanizm, leżący u podłoża zbierania się płynu pod skórą w okolicy karkowej u płodu. Możliwe przyczyny obejmują: niewydolność serca, zastój krwi żyłnej w obrębie głowy i szyi, zaburzoną strukturę macierzy międzykomórkowej, niewydolny drenaż limfatyczny, anemię, hipoproteinemię oraz wrodzone infekcje.

Patofizjologia zwiększonej przezierności karkowej

- niewydolność serca,
- zastój krwi żyłnej w obrębie głowy i szyi,
- zaburzona struktura macierzy międzykomórkowej,
- niewydolność drenażu limfatycznego,
- anemia u płodu,
- hipoproteinemia u płodu,
- wrodzone infekcje.

Niewydolność serca

Hipoteza, że niewydolność serca prowadzi do wzrostu grubości NT, opiera się na obserwacji, iż istnieje istotny związek między zwiększonym NT i nieprawidłowościami serca i wielkich naczyń tętniczych, zarówno u płodów z prawidłowym, jak i nieprawidłowym kariotypem. Co więcej, badania Dopplerowskie dostarczyły dowodów na występowanie nieprawidłowych przepływów w przewodzie żylnym u płodów z zaburzeniami chromosomalnymi i/lub dużą wadą serca oraz zwiększonym NT (Matias i wsp., 1999).

Zastój krwi żyłnej w obrębie głowy i szyi

Zastój krwi żyłnej w obrębie głowy i szyi płodu może być wynikiem mechanicznego ucisku – jak w przypadku zespołu pęknięcia owod-

ni, ucisku górnego śródpiersia, występującego w przepuklinie przeponowej, lub zwężenia klatki piersiowej w dysplazjach szkieletowych. Aczkolwiek, przynajmniej w części przypadków dysplazji szkieletowych, takich jak *osteogenesis imperfecta* – dodatkowym lub alternatywnym mechanizmem prowadzącym do zwiększonego NT może być zaburzona struktura macierzy międzykomórkowej.

Zaburzona struktura macierzy międzykomórkowej

Wiele z białek wchodzących w skład macierzy międzykomórkowej jest kodowanych w obrębie chromosomów 21, 18 lub 13. W immunohistochemicznych badaniach skóry płodów z aberracjami chromosomalnymi wykazano specyficzne zaburzenia struktury macierzy międzykomórkowej, które mogą być wynikiem nieprawidłowej ekspresji genów (von Kaisenberg i wsp., 1998). Patologia dotycząca macierzy międzykomórkowej może prowadzić do zwiększenia grubości NT stwierdzanego w licznych zespołach genetycznych, które są związane z nieprawidłowym metabolizmem kolagenu (m.in. *achondrogenesis* typu II, zespół Nance-Sweeney, *osteogenesis imperfecta* typu II), nieprawidłowościami receptora dla czynnika wzrostu fibroblastów (jak achondroplazja i dysplazja tanatoforyczna) lub z zaburzonym metabolizmem czynnika biogenezy peroksosomów (jak zespół Zellwegera).

Niewydolność drenażu limfatycznego

Za zwiększenie NT może być również odpowiedzialne poszerzenie szyjnych woreczków limfatycznych. Opóźnienie rozwoju ich połączeń z krążeniem żylnym, pierwotne nieprawidłowe poszerzenie lub proliferacja naczyń limfatycznych prowadzą do zaburzenia prawidłowego przepływu między krążeniem limfatycznym i żylnym. W badaniach immunohistochemicznych skóry płodów z zespołem Turnera wykazano hipoplazję naczyń limfatycznych górnych

warstw skóry (von Kaisenberg i wsp., 1999). U płodów z prawidłowym kariotypem i zwiększonym NT niewydolność drenażu limfatycznego w wyniku hipoplazji lub aplazji naczyń limfatycznych stwierdza się w zespole Noonana i wrodzonym obrzęku limfatycznym. We wrodzonych schorzeniach nerwowo-mięśniowych jak *fetal akinesia deformation sequence*, dystrofia miotoniczna i rdzeniowy zanik mięśni, zwiększone NT może być konsekwencją zaburzonego drenażu limfatycznego w wyniku ograniczenia ruchów płodu.

Niedokrwistość u płodu

Anemia u płodu prowadzi do wystąpienia krążenia hiperkinetycznego, a gdy niedobór hemoglobiny przekracza 7 g/dl dochodzi do rozwoju obrzęku uogólnionego (Nicolaidis i wsp., 1988). Dotyczy to zarówno obrzęku immunologicznego, jak i nieimmunologicznego. W izoimmunizacji w układzie Rh nie stwierdza się ciężkiej anemii u płodu przed 16. tygodniem ciąży. Najprawdopodobniej układ siateczkowo-śródbłonkowy płodu jest w tym okresie jeszcze zbyt niedojrzały, aby niszczyć pokryte przeciwciałami erytrocyty. Co za tym idzie, izoimmunizacja w układzie Rh nie powoduje zwiększenia NT. Natomiast anemia u płodu o podłożu genetycznym (α -talasemia, niedokrwistość Blackfan-Diamonda, wrodzona porfiria erythropoetyczna, niedokrwistość dyserythropoetyczna, niedokrwistość Fanconiego) oraz prawdopodobnie spowodowana infekcją wewnątrzmaciczną, może objawiać się zwiększonym NT.

Hipoproteinemia u płodu

Hipoproteinemia ma istotny udział w patofizjologii obrzęku immunologicznego, jak i nieimmunologicznego (Nicolaidis i wsp., 1995). U płodów z wrodzonym zespołem nerczycowym hipoproteinemia wywołana proteinurią w 1. trymestrze ciąży może prowadzić do zwiększenia grubości NT.

Infekcje wewnątrzmaciczne

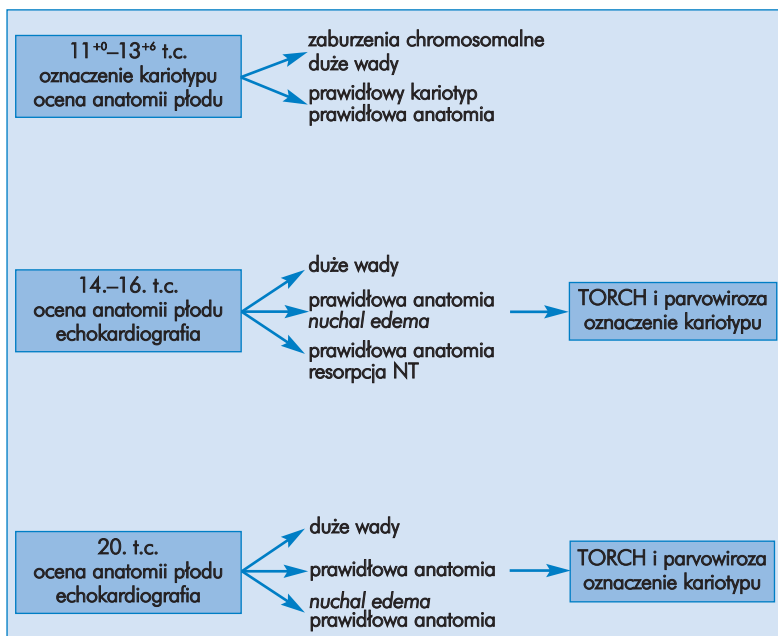
W ok. 10 proc. niewyjaśnionych przypadków obrzęku uogólnionego u płodu w 2. i 3. trymestrze stwierdza się świeżą infekcję u ciężarnej – w takiej sytuacji płód jest także zarażony. Natomiast, w przypadkach zwiększonego NT u płodu z prawidłowym kariotypem, tylko 1,5 proc. ciężarnych wykazuje objawy niedawnego zakażenia, a płody są rzadko zainfekowane (Serbie, 1997).

W ciążyach ze zwiększonym NT u płodu nie stwierdza się większego rozpowszechnienia infekcji z grupy TORCH. Co więcej, w przypadku wystąpienia infekcji u matki obecność zwiększonego NT nie świadczy o zakażeniu płodu tymi mikroorganizmami. Zwiększone NT u płodów z prawidłowym kariotypem nie stanowi wskazania do wykonywania badań w kierunku infekcji u ciężarnej, chyba że przekształci się w 2. lub 3. trymestrze w *nuchal edema* lub obrzęk uogólniony.

Jedyną infekcją, która wykazuje bezpośredni związek z patofizjologią zwiększonego NT, jest parwowirus B19. W tym przypadku wzrost NT przypisuje się niewydolności mięśnia sercowego lub wystąpieniu anemii u płodu w wyniku supresji hemopoezy.

POSTĘPOWANIE W CIĄŻY ZE ZWIĘKSZONYM NT U PŁODU

Zależności między grubością NT a występowaniem zaburzeń chromosomalnych i dużych wad oraz ryzykiem poronienia czy obumarcia płodu przedstawia tab. 1. Na podstawie grubości NT można oszacować zarówno prawdopodobieństwo wewnątrzmacicznego obumarcia płodu, jak też urodzenia zdrowego dziecka bez większych wad. Te dane są bardzo użyteczne podczas konsultowania rodziców, w przypadku gdy płód wykazuje zwiększony NT i w planowaniu dalszych badań (ryc. 1.).



Ryc. 1. Postępowanie w ciąży ze zwiększonym NT u płodu

Grubość NT poniżej 99. centyla

W ciąży z NT płodu poniżej 99. centyla (3,5 mm) decyzja rodziców – za lub przeciw oznaczeniu kariotypu płodu będzie zależała od wartości specyficznego dla każdej pacjentki ryzyka wystąpienia zaburzeń chromosomalnych, obliczonego na podstawie wieku matki oraz danych uzyskanych między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży w wyniku badania ultrasonograficznego i oznaczeń wolnej podjednostki β -hCG i PAPP-A.

Można uspokoić rodziców, że szansa urodzenia dziecka bez dużych wad rozwojowych wynosi ok. 97 proc. dla NT poniżej 95. centyla i 93 proc. dla NT między 95. i 99. centylem. Co więcej, wiele z dużych wad rozwojowych można podejrzewać lub zdiagnozować

gnozować w czasie badania aparatem ultrasonograficznym o wysokiej rozdzielczości między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży.

Jeżeli chodzi o dalsze prowadzenie ciąży, najważniejsze jest wykonanie szczegółowego badania ultrasonograficznego w 20. tygodniu ciąży. Umożliwia ocenę wzrastania płodu i zdiagnozowanie lub wykluczenie dużych zaburzeń rozwojowych, które nie mogły zostać zidentyfikowane między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem.

U 4 proc. płodów, których NT mieści się w przedziale między 95. i 99. centylem, należy w 20. tygodniu ciąży zmierzyć grubość *fałdu* karkowego, ocenić prawidłowość budowy anatomicznej płodu (częstość występowania wad i zaburzeń rozwojowych wynosi w tej grupie ok. 2,5 proc. w porównaniu z 1,6 proc. u płodów z NT poniżej 95. centyla) oraz zbadać serce płodu. Optymalne byłoby wykonanie specjalistycznej echokardiografii płodowej, ale jest to zależne od dostępności tego badania w danym ośrodku.

Grubość NT powyżej 99. centyla

NT powyżej 3,5 mm stwierdza się w ok. 1 proc. ciąż. Ryzyko wystąpienia aberracji chromosomalnych w tych przypadkach jest bardzo duże i rośnie z ok. 20 proc. dla NT=4,0 mm do 33 proc. dla NT=5,0 mm, 50 proc. dla NT=6,0 mm i 65 proc. dla NT=6,5 mm lub więcej. W takiej sytuacji należy przede wszystkim zaoferować wykonanie biopsji kosmówki w celu oznaczenia kariotypu płodu.

Jeżeli w wywiadzie rodzinnym występują rzadkie zespoły genetyczne, w których stwierdza się wzrost grubości NT, i są one możliwe do wykrycia prenatalnie za pomocą analizy DNA (tab. 3.), należy próbkę kosmówki wykorzystać także w celu ich zdiagnozowania lub wykluczenia. Dodatkowo, między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży trzeba przeprowadzić szczegółowe badanie ultrasonogra-

ficzne w poszukiwaniu dużych wad, którym może towarzyszyć zwiększone NT (tab. 3.).

Resorpcja zwiększonego NT

U płodów z prawidłowym kariotypem, szczegółowe badanie ultrasonograficzne i echokardiograficzne powinny być przeprowadzone między 14.–16. tygodniem ciąży w celu oceny ewolucji NT i zdiagnozowania lub wykluczenia wad. Jeśli stwierdza się resorpcję zwiększonego NT i nieobecność jakichkolwiek dużych wad, można uspokoić rodziców, że rokowanie może być dobre i szansa na urodzenie dziecka bez większych zaburzeń rozwojowych wynosi ponad 95 proc.

Następnie należy wykonać szczegółowe badania ultrasonograficzne między 20.–22. tygodniem w celu wykluczenia lub potwierdzenia zarówno większych anomalii, jak też bardziej subtelnych defektów, które są związane z zespołami genetycznymi, wymienionymi w tab. 3. Jeśli nie stwierdza się żadnych nieprawidłowości, można poinformować rodziców, że ryzyko urodzenia dziecka dotkniętego poważną wadą wrodzoną lub opóźnionym rozwojem psychoruchowym nie jest większe niż w populacji ogólnej.

Ewolucja do *nuchal edema*

Utrzymujące się zwiększone NT o niewyjaśnionej etiologii między 14.–16. tygodniem ciąży lub jego ewolucja do *nuchal edema*, czy obrzęku uogólnionego płodu między 20.–22. tygodniem nasuwa podejrzenie wrodzonej infekcji albo zespołu genetycznego. Należy pobrać krew matki celem wykonania badań w kierunku toksoplazmozy, cytomegalii i parwowirusy B19. Co 4 tygodnie trzeba wykonywać badania ultrasonograficzne po to, by ocenić rozwój *nuchal*

edema. Dodatkowo, należy rozważyć badanie DNA w kierunku pewnych zespołów genetycznych, takich jak rdzeniowy zanik mięśni, nawet jeśli nie występują one w wywiadzie rodzinnym.

Jeżeli stwierdza się *nuchal edema* między 20.–22. tygodniem ciąży i nie udaje się wyjaśnić jego przyczyny, należy poinformować rodziców, że istnieje 10 proc. ryzyka ewolucji do obrzęku uogólnionego, śmierci w okresie okołourodzeniowym lub urodzenia żywego dziecka, dotkniętego schorzeniem uwarunkowanym genetycznie, takim jak np. zespół Noonana. Ryzyko wystąpienia opóźnionego rozwoju psychoruchowego wynosi 3–5 proc.

- Zwiększona grubość NT u płodu między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży stanowi powszechny objaw zaburzeń chromosomalnych, licznych nieprawidłowości rozwojowych płodu i zespołów genetycznych.
- Częstość występowania zaburzeń wrodzonych u płodu i niekorzystnego zakończenia ciąży rośnie wykładniczo wraz z grubością NT. Jednakże szansa na urodzenie dziecka bez większych wad wrodzonych wynosi ponad 90 proc. dla NT między 95. i 99. centylem, ok. 70 proc. dla NT między 3,5–4,4 mm, 50 proc. dla NT 4,5–5,4 mm, 30 proc. dla NT 5,5–6,4 mm i 15 proc. dla NT równego lub większego od 6,5 mm.
- W przeważającej większości przypadków anomalii płodu związanych ze zwiększonym NT, po przeprowadzeniu niezbędnych badań, można postawić ostateczną diagnozę przed 14. tygodniem ciąży.

Piśmiennictwo

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. *British Medical Journal* 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; (w druku).

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.

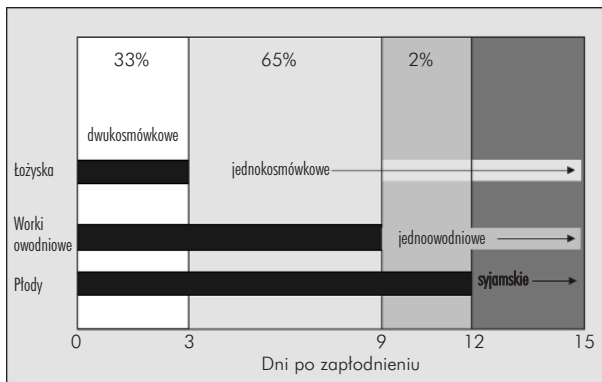
von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Morphological classification of nuchal skin in fetuses with trisomy 21, 18 and 13 at 12–18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol* 1998; 197: 105–24.

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

4

CIĄŻA MNOGA

Zapłodnienie więcej niż jednej komórki jajowej, uwolnionej w czasie owulacji, prowadzi do ciąży mnogiej, w której płody są genetycznie różne (polizygotyczne, czyli nieidentyczne). Natomiast w wyniku podziału jednej zapłodnionej komórki jajowej dochodzi do powstania dwu lub większej liczby identycznych genetycznie (monozygotycznych) płodów. We wszystkich przypadkach wielojajowych ciąż mnogich każdy zarodek wytwarza swój własny worek owodniowy, kosmówkę, a następnie łożysko (wielokosmówkowe). W ciążach jednojajowych płody mogą mieć wspólne łożysko (jednokosmówkowe), worek owodniowy (jednoowodniowe) lub nawet określone narządy (bliźnięta syjamskie).



Ryc. 1. U bliźniąt jednojajowych podział w okresie pierwszych 3 dni po zapłodnieniu prowadzi do ciąży dwukosmówkowej i dwuowodniowej; między 3. i 9. dniem do ciąży dwukosmówkowej i jednoowodniowej; między 9. i 12. dniem do ciąży jednokosmówkowej i jednoowodniowej; a po 12. dniu do powstania bliźniąt syjamskich

W przypadku podziału pojedynczej masy komórek zarodkowych w ciągu 3 pierwszych dni po zapłodnieniu, co dotyczy 1/3 bliźniąt monozygotycznych, każdy płód posiada własny worek owodniowy i łożysko (dwuowodniowe i dwukosmówkowe) (ryc. 1.). Kiedy podział zarodka ma miejsce później niż w 3. dniu po zapłodnieniu, wtedy stwierdza się połączenia naczyniowe między łożyskami (jednokosmówkowe). Podział zarodka po 9. dniu od zapłodnienia prowadzi do powstania bliźniąt jednoowodniowych i jednokosmówkowych, a po 12. dniu – bliźniąt syjamskich.

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA I EPIDEMIOLOGIA

Ciąże bliźniacze stanowią ok. 1 proc. wszystkich ciąż, z czego 2/3 to dwujajowe, a 1/3 – jednojajowe.

Częstość występowania bliźniąt dwujajowych różni się w zależności od grupy etnicznej (jest nawet 5-krotnie większa w niektórych częściach Afryki i 2-krotnie mniejsza w pewnych rejonach Azji), wieku matki (2 proc. w 35. roku życia), rodności (2 proc. po 4. ciąży) i sposobu zapłodnienia (20 proc. w przypadku indukcji owulacji).

Natomiast częstość występowania bliźniąt jednojajowych jest podobna we wszystkich grupach etnicznych i nie zmienia się z wiekiem matki, czy liczbą przebytych ciąż i porodów. Może być natomiast 2–3-krotnie większa po zapłodnieniu *in vitro*, najprawdopodobniej w wyniku naruszenia ciągłości osłonki przejrzystej, aczkolwiek mechanizm odpowiedzialny za to zjawisko nie jest do końca poznany.

W ciągu ostatnich 20 lat zaobserwowano wzrost częstości występowania ciąż bliźniaczych, zwłaszcza dwujajowych. Opóźnienie wieku reprodukcyjnego jest odpowiedzialne za ok. 1/3 przypad-

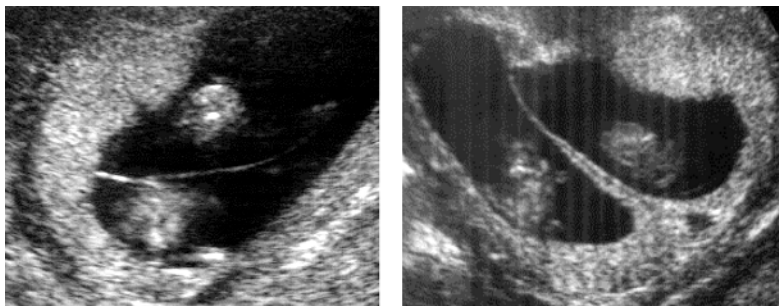
ków, ale najważniejszą przyczyną wzrostu odsetka ciąż mnogich jest stosowanie technik wspomaganego rozrodu.

OKREŚLENIE ZYGOTYCZNOŚCI I KOSMÓWKOWOŚCI

Określenie zygotywności w ciąży bliźniaczej jest możliwe tylko za pomocą analizy DNA płodów (DNA *fingerprinting*), co wymaga wykonania amniocentezy, biopsji kosmówki czy kordocentezy. Kosmówkowość można ocenić ultrasonograficznie na podstawie oznaczenia płci płodów, liczby łożysk i budowy błony rozdzielającej oba worki owodniowe (Monteagudo i wsp., 1994).

Bliźnięta różnej płci są dwuzygotyczne, a co za tym idzie dwukosmówkowe, ale w ok. 2/3 przypadków oba płody są tej samej płci i mogą być zarówno jednojajowe, jak i dwujajowe. Jeśli stwierdza się dwa odrębne łożyska, ciąża jest dwukosmówkowa, ale w większości przypadków przylegają one ściśle do siebie i trudno jest rozróżnić połączone łożyska dwukosmówkowe od pojedynczego łożyska jednokosmówkowego.

Błona rozdzielająca bliźnięta w ciążach dwukosmówkowych jest zbudowana z tkanki kosmówkowej zlokalizowanej między dwiema warstwami owodni, podczas gdy w ciążach jednokosmówkowych nie stwierdza się warstwy kosmówki. Najlepszym sposobem określenia kosmówkowości jest wykonanie badania ultrasonograficznego między 6. –9. tygodniem ciąży. Bliźnięta dwujajowe mogą być łatwo zdiagnozowane w tym okresie, dzięki obecności grubej przegrody między pęcherzykami ciążowymi. Przegroda stopniowo staje się coraz cieńsza, aż pozostaje jedynie cienka warstwa kosmówki w błonie między bliźniętami, grubsza i łatwiejsza do zaobserwowania u podstawy błony, widoczna jako tzw. *lambda sign* – trójkątny w przekroju fragment tkanki wnikaający między błony owodniowe (Bessis i wsp., 1981; Sepulveda i wsp., 1996, 1997; Monteagudo i wsp., 2000).



Fot. 1. Obraz ultrasonograficzny jednokosmówkowej (strona lewa) i dwukosmówkowej (prawa) ciąży bliźniaczej w 12. tygodniu ciąży. W obu przypadkach wydaje się, że mamy do czynienia z pojedynczą płytą łożyska, ale w ciąży dwukosmówkowej widoczny jest fragment tkanki łożyskowej wnikający do podstawy błony rozdzielającej bliźnięta i tworzący tzw. *objaw lambda*

Ultrasonograficzna ocena obecności *objawu lambda* u podstawy błony rozdzielającej bliźnięta między 11^{+0} i 13^{+6} tygodniem ciąży (fot. 1.) umożliwia wiarygodne rozróżnienie między ciążami dwukosmówkowymi i jednokosmówkowymi. Wraz z zaawansowaniem wieku ciążowego zanika kosmówka gładka i *objaw lambda* stopniowo staje się coraz trudniejszy do zidentyfikowania. W 20. tygodniu ciąży jest on widoczny już tylko u 85 proc. ciąż dwukosmówkowych.

Nieobecność *objawu lambda* w 20. tygodniu ciąży i przypuszczalnie także w późniejszym okresie nie stanowi dowodu świadczącego o jednokosmówkowości ciąży i nie wyklucza możliwości dwukosmówkowości czy dwuzygotyczności. Ponieważ w żadnej z ciąż zaklasyfikowanych między 11^{+0} i 13^{+6} tygodniem jako jednokosmówkowe nie pojawia się później *objaw lambda*, jego stwierdzenie w dowolnym okresie należy uznać za dowód dwukosmówkowości.

KOSMÓWKOWOŚĆ I POWIKŁANIA CIĄŻY

Poronienia

W ciąży pojedynczej, w której potwierdzono obecność żywego płodu między 11^{+0} – 13^{+6} tygodniem ciąży, ryzyko jego obumarcia lub

poronienia przed 24. tygodniem wynosi ok. 1 proc. W ciążach dwukosmówkowych rośnie do 2 proc., a w jednokosmówkowych do 10 proc. (Sebire i wsp., 1997). Do tak wysokiej śmiertelności w ciążach jednokosmówkowych prowadzi wczesna postać ciężkiego zespołu przetoczenia między bliźniętami (TTTS – *twin-to-twin transfusion syndrome*).

Zmniejszenie śmiertelności w ciążach bliźniaczych można osiągnąć jedynie dzięki wczesnej identyfikacji ciąż jednokosmówkowych między 11⁺⁰ i 13⁺⁶ tygodniem ciąży i dalszemu ścisłemu nadzorowi, a w przypadku wystąpienia TTTS – odpowiedniemu leczeniu z zastosowaniem fetoskopii i metody laserowej koagulacji anastomoz łożyskowych (Ville i wsp., 1995; Senat i wsp., 2004).

Umieralność okołoporodowa

Umieralność okołoporodowa wśród bliźniąt jest ok. 5-krotnie wyższa niż w ciążach pojedynczych, głównie z powodu powikłań związanych z niedojrzałością noworodków. W ciążach jednokosmówkowych, gdzie dochodzą jeszcze powikłania związane z TTTS, wynosi 5 proc., a w dwukosmówkowych – 2 proc. (Sebire i wsp., 1997).

Poród przedwczesny

Poród przedwczesny, zwłaszcza przed 32. tygodniem ciąży, należy do najpoważniejszych powikłań mogących wystąpić w ciąży. Prawie wszystkie noworodki urodzone przed 24. tygodniem umierają, a zdecydowana większość urodzonych po 32. tygodniu przeżywa. Poród między 24.–32. tygodniem ciąży jest związany ze znacznie zwiększonym ryzykiem śmierci noworodka oraz upośledzenia rozwoju psychoruchowego w przypadku przeżycia. Prawdopodobieństwo wystąpienia samoistnego porodu przedwczesnego między 24.–32. tygodniem ciąży wynosi ok. 1 proc. w ciążach

pojedynczych, 5 proc. w bliźniaczych dwukosmówkowych i 10 proc. w jednokosmówkowych (Sebire i wsp., 1997).

Ograniczenie wzrastania

W ciążach pojedynczych częstość urodzeń noworodków z masą urodzeniową poniżej 5. centyla wynosi 5 proc., w ciążach dwukosmówkowych – ok. 20 proc., a w jednokosmówkowych – ok. 30 proc. (Sebire i wsp., 1997; 1998a). Ryzyko wystąpienia ograniczenia wzrastania u obu bliźniąt wynosi ok. 2 proc. dla ciąż dwukosmówkowych i 8 proc. dla jednokosmówkowych.

W ciążach pojedynczych głównymi czynnikami determinującymi wzrastanie płodu są jego potencjał genetyczny i wydolność łożyska. U bliźniąt jednokosmówkowych czynniki te powinny być takie same dla obu płodów. W związku z tym występujące między nimi różnice wzrastania mogą być wynikiem nierównego podziału masy komórkowej zarodka lub niezrównoważonego przepływu krwi przez anastomozy łączące łożyska obu płodów. Ponieważ ok. 90 proc. ciąż dwukosmówkowych to ciążę dwujajowe, nierówne wzrastanie płodów będzie wynikało z różnic w ich predyspozycjach genetycznych i funkcji obu łożysk.

Stan przedrzucawkowy (*pre-eclampsia*)

Częstość występowania stanu przedrzucawkowego jest ok. 4-krotnie większa w ciążach bliźniaczych niż w pojedynczych, ale nie różni się w sposób istotny statystycznie w ciążach jedno- i dwukosmówkowych (Savvidou i wsp., 2001).

Wewnątrzmaciczne obumarcie jednego płodu

Obumarcie jednego z płodów w ciąży bliźniaczej może być związane z niepomyślnym rokowaniem dla drugiego bliźniaka, ale rodząj

i stopień zagrożenia zależą od kosmówkowości ciąży. W ciążach pojedynczych śmierć i absorpcja płodu może prowadzić do wystąpienia rozsianego wykrzepiania wewnątrzmacicznego u ciężarnej. Takie zjawisko było jednakże obserwowane wyjątkowo rzadko w ciążach bliźniaczych powikłanych śmiercią jednego płodu.

Obumarcie jednego z płodów w ciąży dwukosmówkowej niesie dla drugiego, pozostałego przy życiu płodu ryzyko związane głównie z porodem przedwczesnym, do którego może prowadzić uwolnienie cytokin i prostaglandyn przez degenerujące martwe łożysko. Ryzyko śmierci drugiego płodu w takich przypadkach wynosi ok. 5–10 proc. W ciąży jednokosmówkowej dodatkowo, oprócz zagrożenia związanego z porodem przedwczesnym, istnieje co najmniej 30-procentowe ryzyko śmierci lub upośledzenia umysłowego w przypadku drugiego bliźniaka ze względu na występujące epizody spadku ciśnienia. Ostre epizody spadku ciśnienia są wynikiem krwawienia z żywego płodu do martwej jednostki płodowo-łożyskowej (Fusi i wsp., 1991). Wewnątrzmaciczne przetoczenie krwi do żywego płodu może zapobiec jego śmierci, jeśli zostanie przeprowadzone w ciągu 24 godz. od zgonu drugiego bliźniaka.

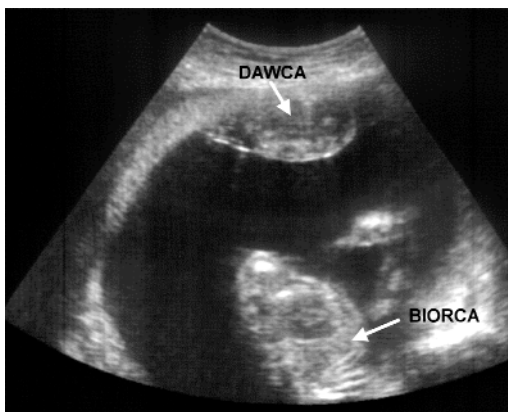
Wady rozwojowe

Wady i anomalie rozwojowe w ciążach bliźniaczych można podzielić na te, które stwierdza się w ciążach pojedynczych, oraz związane z zaburzeniami procesu podziału zygoty, występujące wyłącznie w jednojajowych ciążach mnogich. Wady mogą występować w odmiennych typach i różnym nasileniu u obu bliźniąt. Częstość występowania wad wrodzonych w ciążach dwujajowych dla każdego z płodów jest taka jak w ciążach pojedynczych, natomiast w jednojajowych jest 2–3-krotnie większa (Burn i wsp., 1991; Baldwin i wsp., 1994). Występowanie tej samej wady u obu płodów jest rzadkie, stwierdzone w ok. 10 proc. dwukosmówkowych i 20 proc. jednokosmówkowych ciąż bliźniaczych.

Zespół przetoczenia między bliźniętami

W ciąży jednokosmówkowych istnieją anastomozy naczyniowe w łożysku, które umożliwiają komunikację między układami krążenia obu płodów. Mogą mieć charakter tętniczo-tętnicy, żylny-żylny lub tętniczo-żylny. Badania anatomiczne wykazały, że anastomozy tętniczo-żylny znajdują się głęboko w tkance łożyska, ale naczynia doprowadzające przebiegają zawsze na jego powierzchni (Benirschke i wsp., 1973). W ok. 30 proc. jednokosmówkowych ciąż bliźniaczych zaburzenie równowagi przepływu krwi przez łożyskowe połączenia tętniczo-żylny od jednego płodu – dawcy, do drugiego – biorcy prowadzi do wystąpienia zespołu przetoczenia między bliźniętami. W połowie przypadków ma on ciężki charakter.

TTTS ciężkiego stopnia, z wystąpieniem wielowodzia, staje się widoczny między 16.–24. tygodniem ciąży. Patognomoniczne dla tego zespołu są następujące objawy stwierdzane ultrasonograficznie: wielowodzie i obecność powiększonego pęcherza moczowego u biorcy w wyniku poliurii oraz spowodowany anurią brak pęcherza moczowego u dawcy. Ten ostatni jest unieruchomiony w okolicy brzegu łożyska lub przy ścianie macicy, *uwieczniony* przez zapadnięty w wyniku bezwodzia i owinięty wokół niego worek owodniowy (fot. 2.).

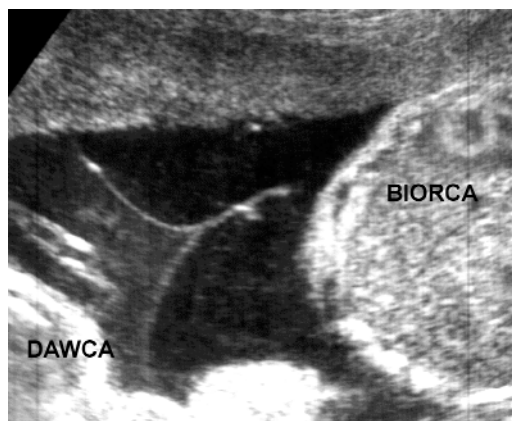


Fot. 2. Ciężki zespół przetoczenia między bliźniętami w 20. tygodniu ciąży. U wykazującego poliurię biorcy stwierdza się wielowodzie, a dotknięty anurią dawca jest uwieczniony przez zapadnięty z powodu bezwodzia worek owodniowy tuż przy powierzchni łożyska

Wczesne wykrywanie zagrożenia TTTS

Ultrasonograficzne objawy zaburzeń hemodynamicznych leżących u podłoża ciężkiego TTTS mogą być obecne już między 11⁺⁰ i 13⁺⁶ tygodniem ciąży i objawiać się zwiększonym NT u jednego lub obu płodów. W ciążach jednokosmówkowych między 11⁺⁰ i 13⁺⁶ tygodniem ciąży częstość występowania zwiększonej grubości NT u przynajmniej jednego z płodów, u których później pojawi się TTTS, wynosi ok. 30 proc., w porównaniu z 10 proc., u których nie wystąpi TTTS (Sebire i wsp., 2000).

Innym wczesnym markerem ultrasonograficznym TTTS może być nieprawidłowy falowy wykres przepływu w przewodzie żylnym u biorcy (Matias i wsp., 2000). Różnice w długości ciemniowo-siedzeniowej między bliźniętami nie mają wartości predykcyjnej dla TTTS.



Fot. 3. Ciąża bliźniacza jednokosmówkowa w 16. tygodniu ciąży dotknięta wczesnym TTTS. Widać wyraźny *fałd* błony rozdzielającej oba worki owodniowe, *skierowany* w stronę worka owodniowego biorcy, i zwiększoną echogeniczność płynu owodniowego u dawcy

Wczesnym objawem wystąpienia dysproporcji w objętości płynu owodniowego w TTTS jest pojawienie się wyraźnego sfaldowania błony oddzielającej oba worki owodniowe (fot. 3.). W ok. 30 proc.

jednokosmówkowych ciąż bliźniaczych między 15.–17. tygodniem ciąży pojawia się charakterystyczny *fałd* błony. Mniej więcej w połowie tych przypadków (15 proc. całości) następuje progresja zmian do sekwencji wielowodzie/małowodzie charakteryzującej ciężką postać TTTS. U pozostałych 15 proc. występuje średniociężka postać TTTS z utrzymującą się przez całą ciążę znaczną dysproporcją dotyczącą ilości płynu w obu workach owodniowych i wielkości płodów (Sebire i wsp., 1998b).

W 2/3 jednokosmówkowych ciąż bliźniaczych nie stwierdza się sfałdowania błony rozdzielającej worki owodniowe i w tych przypadkach ryzyko poronienia czy śmierci w okresie okołourodzeniowym w wyniku TTTS nie jest zwiększone.

Zespół TRAP

Najbardziej ekstremalną postacią TTTS jest występowanie tzw. *pasżytniczego* bliźniaka (*acardiac twin*), stwierdzane w ok. 1 proc. jednokosmówkowych ciąż bliźniaczych. Taką sytuację określa się mianem zespołu odwróconego krążenia tętniczego między bliźniętami (TRAP – *twin reversed arterial perfusion*). Za jej wystąpienie odpowiedzialne jest zaburzenie prawidłowej perfuzji naczyniowej łożyska. Biorca rozwija się wyłącznie dzięki istnieniu anastomoz tętniczo-tętnicznych w krążeniu łożyskowym kosztem dawcy, czyli tzw. *pump-twin* (van Allen i wsp., 1983). Przynajmniej 50 proc. dawców ginie z powodu niewydolności mięśnia sercowego, spowodowanej przeciążeniem krążenia albo powikłaniami, związanymi z ciężkim wcześniactwem. Poród przedwczesny w tych przypadkach jest konsekwencją wielowodzia. Wszystkie *pasżytnicze* płody umierają w wyniku współistniejących licznych wad wrodzonych. Możliwości interwencji wewnątrzmacicznej pod kontrolą ultrasonograficzną sprowadzają się do zatrzymania dopływu krwi do

acardiac twin przy użyciu diatermii – koagulacji naczyń pępowiny lub laserowej koagulacji naczyń pępowinowych w ich odcinku przebiegającym wewnątrz jamy brzusznej. Zabieg ten wykonuje się ok. 16. tygodnia ciąży.

Znaczenie prenatalnego określenia kosmówkowości ciąży

- Rokowanie w ciąży bliźniaczej zależy w większym stopniu od jej kosmówkowości niż zygotywności.
- U bliźniąt jednokosmówkowych ryzyko poronienia, zgonu w okresie okołourodzeniowym, porodu przedwczesnego, wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostania płodu i wystąpienia nieprawidłowości rozwojowych u płodu, jest znacznie większe niż u dwukosmówkowych.
- Śmierć jednego z bliźniąt w ciąży jednokosmówkowej jest związana z dużym ryzykiem nagłej śmierci czy też wystąpienia ciężkiego uszkodzenia mózgu u pozostałego przy życiu płodu.

ZABURZENIA CHROMOSOMALNE W CIĄŻACH MNOGICH

Diagnostyka prenatalna zaburzeń chromosomalnych w ciążyach mnogich jest bardziej skomplikowana, ponieważ, po pierwsze, techniki inwazyjne mogą dostarczać niejednoznacznych wyników i być związane ze zwiększonym ryzykiem poronienia, a, po drugie, aberracja może występować tylko u jednego z płodów.

Amniocenteza u bliźniąt pozwala na uzyskanie prawidłowej próbki do oznaczenia kariotypu u obu płodów, a ryzyko utraty ciąży wynosi ok. 2 proc. W przypadku biopsji kosmówki ryzyko związane z zabiegiem wynosi ok. 1 proc., ale też w ok. 1 proc. przypadków może dojść do błędu diagnostycznego w wyniku 2-krotnego wykonania biopsji tej samej kosmówki lub zanieczyszczenia próbki.

Skrining na podstawie wieku matki

W ciąży dwujajowych ryzyko wystąpienia zaburzeń chromosomalnych związanych z wiekiem matki dla każdego z bliźniąt jest takie samo jak w ciążach pojedynczych. W związku z tym prawdopodobieństwo, że przynajmniej jeden z płodów będzie dotknięty aberracją chromosomalną, jest 2-krotnie większe niż w ciąży pojedynczej. Ponieważ częstość występowania ciąż dwujajowych rośnie z wiekiem, odsetek ciąż bliźniaczych, w których występuje defekt chromosomalny, jest większy niż wśród ciąż pojedynczych.

W ciążach bliźniaczych jednojajowych ryzyko pojawienia się zaburzenia chromosomalnego jest takie samo jak w pojedynczych i w przeważającej większości przypadków dotknięte są nim oba płody.

Względny stosunek samoistnych ciąż dwujajowych do jednojajowych w populacji kaukaskiej wynosi ok. 2:1. Wobec tego można się spodziewać, że częstość występowania zaburzeń chromosomalnych, dotyczących przynajmniej jednego z bliźniąt, będzie ok. 1,6 razy większa niż w ciążach pojedynczych.

W celu udzielenia informacji rodzicom można ustalić na podstawie kosmówkowości ciąży bardziej precyzyjne ryzyko dla obu płodów lub każdego z osobna. W przypadku ciąży jednokosmówkowej można stwierdzić, że ryzyko jest podobne jak w ciąży pojedynczej i jeśli wystąpi aberracja, to oba płody będą nią dotknięte. Jeśli ciąża jest dwukosmówkowa, wtedy należy powiedzieć rodzicom, że ryzyko wystąpienia zaburzenia tylko u jednego płodu jest ok. 2-krotnie większe niż w ciąży pojedynczej, natomiast prawdopodobieństwo, że pojawi się ono u obu płodów, oblicza się, podnosząc ryzyko dla ciąży pojedynczej do kwadra-

tu. Przykładowo – u 40-letniej kobiety ryzyko wystąpienia trisomii 21, uzyskane w oparciu o wiek, wynosi ok. 1:100; w ciąży bliźniaczej dwujajowej ryzyko, że aberracja będzie dotyczyła tylko jednego z płodów = 1:50 (1:100 + 1:100), natomiast ryzyko, że oba płody będą miały nieprawidłowy kariotyp = 1:10 000 (1:100 x 1:100). To oczywiście pewne uproszczenie, jako że ciąży jednokosmówkowe są zawsze jednojajowe, ale tylko ok. 90 proc. ciąży dwukosmówkowych jest dwujajowych.

Skrining w 2. trymestrze w oparciu o markery biochemiczne

W ciążach pojedynczych skrining w oparciu o kombinację wieku ciężarnej i markery biochemiczne w surowicy krwi umożliwia zidentyfikowanie 50–70 proc. przypadków trisomii 21 dla 5 proc. FPR (Cuckle i wsp., 1998).

W ciążach bliźniaczych mediany dla wartości markerów występujących w surowicy, takich jak AFP, hCG, wolna podjednostka β -hCG i inhibina A, są mniej więcej 2-krotnie wyższe niż w ciążach pojedynczych. Obliczono, że odpowiednia modyfikacja modelu matematycznego stosowanego do obliczania ryzyka powinna umożliwić zidentyfikowanie ok. 45 proc. nieprawidłowych płodów przy 5 proc. FPR (Cuckle i wsp., 1998).

Nawet jeśli badania prospektywne wykażą, że skrining biochemiczny w ciążach bliźniaczych jest efektywny, należy jeszcze określić wartość DR dla odpowiednio niskiego FPR. Jest to o tyle istotne, że diagnostyka inwazyjna u bliźniąt jest technicznie znacznie trudniejsza. Natomiast jeśli wynik badania przesiewowego będzie pozytywny, metoda ta, niestety, nie pozwala na zidentyfikowanie płodu, którego dotyczy defekt.

Skrining na podstawie pomiaru NT

W ciążach bliźniaczych dwukosmówkowych wartości DR (75–80 proc.) i FPR (5 proc. dla każdego z płodów, czyli 10 proc. dla ciąży) skringingu w kierunku trisomii 21 w oparciu o pomiar NT są podobne jak w ciążach pojedynczych (Sebire 1996a; 1996b). Specyficzne dla każdej pacjentki ryzyko trisomii 21 oblicza się dla każdego płodu w oparciu o wiek matki i grubość NT.

W ciążach jednokosmówkowych FPR dla skringingu NT (8 proc. dla każdego z płodów i 14 proc. dla ciąży) jest wyższe niż w ciążach dwukosmówkowych, ponieważ zwiększone NT także jest wczesnym objawem TTTS. Ryzyko wystąpienia trisomii 21 jest obliczane dla każdego z płodów na podstawie wieku ciężarnej i pomiaru NT – średnia z obu wartości stanowi wartość ryzyka dla całej ciąży.

Skrining w oparciu o NT i markery biochemiczne w surowicy

W prawidłowych ciążach bliźniaczych, w porównaniu z pojedynczymi, mediana stężenia zarówno wolnej podjednostki β -hCG, jak i PAPP-A, skorygowana względem wieku matki wynosi ok. 2,0 MoM. W ciąży bliźniaczej dotkniętej trisomią 21 mediana wolnej podjednostki β -hCG jest znacząco wyższa, a PAPP-A – niższa niż w przypadku bliźniąt o prawidłowym kariotypie. Dla FPR wynoszącego 10 proc. (w porównaniu z 5 proc. w ciążach pojedynczych) skringing za pomocą kombinacji NT i markerów biochemicznych w surowicy krwi ciężarnej pozwala na zidentyfikowanie ok. 85–90 proc. ciąż dotkniętych trisomią 21 (Spencer i Nicolaides, 2003). Kosmówkowość nie ma znaczącego wpływu na wartości wolnej podjednostki β -hCG i PAPP-A w surowicy krwi ciężarnej w 1. trymestrze.

Skryning w kierunku trisomii 21 w ciążach bliźniaczych jednokosmówkowych

- W ciążach bliźniaczych jednokosmówkowych ryzyko wystąpienia zaburzeń chromosomalnych jest takie samo jak w ciążach pojedynczych.
- W ciążach jednokosmówkowych FPR (8 proc. dla każdego z płodów i 14 proc. dla ciąży) jest wyższy niż w dwukosmówkowych, ponieważ zwiększony NT jest wczesnym objawem TTTS.
- Ryzyko wystąpienia trisomii 21 jest obliczane dla każdego z płodów na podstawie wieku ciążarnej i pomiaru NT – średnia z obu wartości stanowi wartość ryzyka dla całej ciąży.

Skryning w kierunku trisomii 21 w ciążach bliźniaczych dwukosmówkowych

- Skryning na podstawie pomiaru NT i markerów biochemicznych w surowicy pozwala na zidentyfikowanie ok. 85–90 proc. płodów z trisomią 21 dla FPR = 10 proc. (w porównaniu z 5 proc. dla ciąż pojedynczych).

Piśmiennictwo

Baldwin VJ. Anomalous development of twins. W: Red. Baldwin VJ. Pathology of Multiple Pregnancy. Springer-Verlag, New York, 1994; 169–97.

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. W: Red. Gedda L, Parisi P. Twin research 3: Twin biology and multiple pregnancy. New York: Alan R. Liss, 1981; 183–7.

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.

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

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.