

Ανασκόπηση

Η συμβολή της αυχενικής διαφάνειας στην προγεννητική διάγνωση σοβαρών συγγενών ανωμαλιών

Σ. Παλλίδης¹
Ξ. Σινοπίδης²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αυχενική διαφάνεια αποτελεί μία από τις πλέον πρόσφατες εξελίξεις στην προσπάθεια της πρώιμης προγεννητικής διάγνωσης. Με διάρκεια ζωής 15 περίπου ετών, από τη διάγνωση του συνδρόμου Down που υπήρξε το εφαλτήριο της, έχει φτάσει να θέτει ισχυρή ένδειξη παρουσίας πολλών σοβαρών χρωμοσωμικών ανωμαλιών, αλλά και πολλών παθήσεων σε έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο. Τέτοιες είναι οι συγγενείς καρδιοπάθειες, η διαφραγματοκήλη και ο εξόμφαλος με τις οποίες πραγματεύεται η παρούσα μελέτη. Η πραγματοποίηση της μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας, κατά τη χρονική περίοδο μεταξύ 11^{ης} και 14^{ης} εβδομάδας, είναι ικανή να θέσει την ισχυρή ένδειξη παρουσίας αυτών των επικίνδυνων για τη ζωή διαμαρτιών και να συμβάλει από νωρίς στη διάγνωση και αντιμετώπισή τους. Η επιμελημένη άσκηση και η απόκτηση εμπειρίας, ιδιαίτερα όσον αφορά τις περιπτώσεις συγγενών καρδιοπαθειών όπου η αυχενική διαφάνεια είναι μεγαλύτερη των 3.5mm, καθιστά δυνατή τη πρώιμη διάγνωση τους ήδη από τη 12^η εβδομάδα κύησης στο μεγαλύτερο αριθμό των εμβρύων.

Όροι ευρετηρίου: αυχενική διαφάνεια, συγγενείς καρδιοπάθειες, διαφραγματοκήλη, εξόμφαλος.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΑΥΧΕΝΙΚΗΣ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑΣ

Το πρώτο τρίμηνο της κύησης παρατηρείται συλλογή υγρού στο υποδόριο του αυχένα του εμβρύου. Η παρουσία του υγρού αυτού είναι ορατή στο υπερηχογράφημα και αποκαλείται αυχενική διαφάνεια. Η μέτρηση, με τη βοήθεια του υπερηχογραφήματος του εύρους της αυχενικής διαφάνειας, πραγματοποιείται μεταξύ 11^{ης} και 14^{ης} εμβρυϊκής εβδομάδας, μετά την οποία στα φυσιολογικά έμβρυα αυτή εξαλείφεται. Πρόκειται για πολύ σημαντική πρόοδο στην εξέλιξη του προγεννητικού ελέγχου^{1,2}.

Η πρώτη μελέτη, μέσα από την οποία ξεκίνησε η ιστορία που κατέληξε στην αυχενική διαφάνεια, έγινε με στόχο την προγεννητική διάγνωση του συνδρόμου Down³. Με τον υπερηχογραφικό έλεγχο 5.500 εμβρύων μετά τη 16^η εβδομάδα κύησης, διαπιστώθηκε για πρώτη φορά ότι η αύξηση του μεγέθους της αυχενικής πτυχής, σε συνδυασμό με την ελάττωση του μήκους των μηρών, είχε ως αποτέλεσμα τη δυνατότητα διάγνωσης του συνδρόμου Down με ποσοστό ευαισθησίας 75%³. Ακολούθως, παρατηρήθηκε

¹MD, PhD, FRCPC, Παιδίατρος-Παιδοκαρδιολόγος
²Επιμελητής Β' Ε.Σ.Υ., Παιδοχειρουργός, Νοσοκομείο Γεώργιος Γεννηματάς, Θεσσαλονίκη

Αλληλογραφία:
Σ. Παλλίδης
Αλεξάνδρου Σβώλου 34
Θεσσαλονίκη 54622
Τηλ.: 2310275088
E-mail: xsinopid@otenet.gr
Κατατέθηκε: 3/5/08
Εγκρίθηκε: 30/11/08

σε έμβρυα με σύνδρομο Down η παρουσία αυξημένης ποσότητας αυχενικού υγρού ή αυχενικό οίδημα⁴. Το εύρημα αυτό θεωρήθηκε ότι θα μπορούσε να συμβάλει στη διάγνωση της τρισωμίας 21. Σε ένα συνολικό αριθμό 827 εμβρύων που μελετήθηκαν μεταξύ της 10¹⁵ και 14¹⁵ εβδομάδας κύησης, το ποσοστό των χρωμοσωμικών ανωμαλιών ήταν 3%. Στις περιπτώσεις των εμβρύων όπου η μέτρηση του εύρους του χώρου που καταλαμβάνει το υγρό στον αυχένα ήταν ίσο ή μεγαλύτερο των 3mm, το ποσοστό ανερχόταν στο 35%⁴. Τότε καθιερώθηκε ο όρος αυχενική διαφάνεια για την περιγραφή της υπερηχογραφικής απεικόνισης αυτού του υγρού. Επίσης, καθιερώθηκε η 95¹ εκατοστιαία θέση της μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας, για τη χρονική περίοδο μεταξύ 11¹⁵ και 14¹⁵ εβδομάδας, να είναι τα 2.5mm και η 99¹ θέση τα 3.5mm².

Καθώς η εμπειρία της μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας αυξανόταν, διαπιστώθηκε ότι η αύξησή της δεν έχει σχέση μόνο με το σύνδρομο Down ή άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες, αλλά και με άλλες παθήσεις. Σε πολλές περιπτώσεις το εύρημα αυτό είναι σποραδικό ή εντοπίζεται σε μικρούς αριθμούς ασθενών. Σε άλλες περιπτώσεις ωστόσο, η συσχέτιση της αυξημένης αυχενικής διαφάνειας με συγκεκριμένες διαταραχές είναι στατιστικά σημαντική. Τέτοιες παθήσεις είναι καρδιαγγειακές και σκελετικές ανωμαλίες, η διαφραγματοκήλη, ο εξόμφαλος και ορισμένα γενετικά σύνδρομα, όπως η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων, το σύνδρομο Smith-Lemli-Opitz, το σύνδρομο Noonan και άλλα².

ΑΥΧΕΝΙΚΗ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ

Η πρώτη φορά που συνδυάστηκε η αύξηση της αυχενικής διαφάνειας με συγγενείς καρδιοπάθειες αφορούσε μελέτη 29.000 κύησεων, όπου το 50% των παιδιών που γεννήθηκαν με καρδιακή νόσο, είχαν παρουσιάσει προγεννητικά αυξημένη αυχενική διαφάνεια⁵. Από τότε, πολλές μελέτες ακολούθησαν, δίνοντας διαφορετικά ποσοστά συσχέτισης αυχενικής διαφάνειας και καρδιοπαθειών^{6,7}. Το συνολικό ποσοστό των μειζόνων καρδιακών ανωμαλιών που προγεννητικά παρουσιάζουν αυξημένη αυχενική διαφάνεια είναι 25%, ενώ το γενικό ποσοστό συγγενών καρδιοπαθειών είναι 1% με 2%^{2,8}.

Πέρα από τις στατιστικές παρατηρήσεις, έχουν καθοριστεί επιμέρους διαβαθμίσεις του εύρους της αυχενικής διαφάνειας, μέσα στα πλαίσια των οποίων τα ποσοστά των καρδιοπαθειών καθορίζονται με σαφήνεια. Οι επιμέρους αυτές σχέσεις φαίνονται στον πίνακα 1⁹.

Κατά τη χρονική περίοδο μεταξύ 10¹⁵ και 14¹⁵ εβδομάδας, είναι πολύ μικρή η πιθανότητα το υπερηχογράφημα να διαγνώσει άμεσα μία καρδιοπάθεια. Η μεγάλη κλινική σημασία της μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας έγκειται στο ότι κατά την ίδια χρονική περίοδο, που

αποτελεί πρώιμο στάδιο προγεννητικού ελέγχου, η αύξηση του εύρους της θέτει την πιθανότητα ύπαρξης συγγενούς καρδιοπάθειας. Είναι επιβεβλημένη η ανάγκη περισσότερο επισταμένης μελέτης της καρδιάς του εμβρύου μέσα στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, ειδικά όταν η τιμή της αυχενικής διαφάνειας βρίσκεται πάνω από την 99¹ εκατοστιαία θέση¹⁰. Συγκεκριμένα στα έμβρυα με αυχενική διαφάνεια πάνω των 3.5mm, θα πρέπει να πραγματοποιείται υπερηχογράφημα καρδιάς μέχρι τη 14¹ εβδομάδα, αποφεύγοντας την αναμονή έως την 20¹ εβδομάδα, όπως γίνεται μέχρι σήμερα. Η ανάγκη του υπερηχογραφήματος της 20¹⁵ εβδομάδας ωστόσο δεν αναιρείται, ειδικά για τις περιπτώσεις που οι προωμότερες εξετάσεις δεν έχουν δείξει καρδιακή ανωμαλία¹¹. Ο έλεγχος της καρδιάς του εμβρύου βαθμιαία γίνεται ευκολότερος από ημέρα σε ημέρα μεταξύ 12¹⁵ και 14¹⁵ εβδομάδας. Είναι χαρακτηριστικό ότι το μέσο εύρος της αορτής και των πνευμονικών αρτηριών κατά τη 12¹ εβδομάδα κύησης είναι 1mm, μέχρι τη 14¹ εβδομάδα είναι 1.7mm και μέχρι την 20¹ εβδομάδα είναι 3.5mm. Παρατηρείται λοιπόν, τριπλασιασμός του εύρους μεταξύ της 12¹⁵ και 20¹⁵ εβδομάδας.

Οι πιο συχνές καρδιακές ανωμαλίες που συνυπάρχουν με αυξημένη αυχενική διαφάνεια είναι το έλλειμμα του κολποκοιλιακού διαφράγματος, το σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής καρδιάς, η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, η τετραλογία του Fallot, η δεξιά κοιλία διπλής εξόδου, η μετάθεση μεγάλων αγγείων, η στένωση του ισθμού της αορτής και οι βαλβιδοπάθειες. Το φάσμα των συγγενών καρδιοπαθειών που συνδέονται με αυξημένη αυχενική διαφάνεια είναι βέβαια πολύ μεγαλύτερο, ωστόσο οι μελέτες στις οποίες περιγράφονται, αναφέρονται σε μικρότερους αριθμούς σποραδικών περιπτώσεων^{9,11,12,13}.

ΑΥΧΕΝΙΚΗ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑΤΟΚΗΛΗ

Η συχνότητα της διαφραγματοκήλης είναι 1 στις 4.000 γεννήσεις. Στο 30% των περιπτώσεων διαφραγματοκήλης συνυπάρχουν και χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Η επιβίωση των εμβρύων με διαφραγματοκήλη χωρίς χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι 50% μετά από χειρουργική θεραπεία κατά τη νεογνική περίοδο¹⁴. Τα ποσοστά επιβίωσης είναι υψηλά όταν η διαφραγματοκήλη δεν συνοδεύεται από δυσπλασία του πνεύμονα. Διαφορετικά, η πνευμονική υποπλασία και η πνευμονική υπέρταση αποτελούν τους κύριους παράγοντες αυξημένης θνητότητας. Η διάγνωση της διαφραγματοκήλης στο πρώτο τρίμηνο είναι εξαιρετικά δύσκολη, ειδικά όταν το χάσμα του διαφράγματος είναι μικρό ή όταν δεν έχουν εισέλθει σε αυτή τη χρονική περίοδο τα ενδοκοιλιακά όργανα στο θώρακα¹⁵.

Η αυχενική διαφάνεια είναι αυξημένη στο 37-40%

Πίνακας 1. Επιμέρους σχέσεις μεταξύ του εύρους της αυχενικής διαφάνειας και του ποσοστού καρδιοπαθειών

Αυχενική Διαφάνεια (mm)	Ποσοστό Καρδιοπαθειών (%)
2.5-3.5	2
3.5-4.5	4
4.5-5.5	6.5
5.5-6.5	14
>6.5	26

των εμβρύων με διαφραγματοκήλη^{2,15}. Μία θεωρία είναι ότι η πρόωμη παρουσία των ενδοκοιλιακών σπλάγγων στο θώρακα συμπιέζει το μεσοπνευμόνιο, με αποτέλεσμα ανώμαλη φλεβική επαναφορά και αύξηση της αυχενικής διαφάνειας¹⁵. Το 80% αυτών των περιπτώσεων καταλήγουν εξαιτίας των πνευμονικών επιπλοκών¹⁶. Το ποσοστό αυτό αντιστοιχεί στις περιπτώσεις πρόωμης εισόδου των οργάνων στο θώρακα¹⁷. Το υπόλοιπο 20% των περιπτώσεων με αυξημένη αυχενική διαφάνεια επιβιώνει. Φαίνεται ότι, σε αυτήν την ομάδα, η είσοδος των ενδοκοιλιακών οργάνων πραγματοποιείται κατά το δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της κύησης.

ΑΥΧΕΝΙΚΗ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑ ΚΑΙ ΕΞΟΜΦΑΛΟΣ

Η συχνότητα του εξόμφαλου είναι 1 στις 3.000 γεννήσεις. Στην απεικόνιση του υπερήχου, είναι ορατά τα ανατομικά χαρακτηριστικά αυτής της πάθησης, δηλαδή το χάσμα στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα, ο σάκος με τα περιεχόμενα σπλάγγνα και η είσοδος του ομφάλιου λώρου στην κορυφή του σάκου. Η εντερική αγκύλη βρίσκεται εκτός της σωματικής κοιλότητας του εμβρύου φυσιολογικά από την 8^η μέχρι τη 10^η εβδομάδα. Η παραμονή των σπλάγγων μετά τη χρονική περίοδο 11^η-16^η εβδομάδας όμως είναι παθολογική^{18,19,20}. Σε αυτή τη χρονική περίοδο, η συχνότητα του εξόμφαλου είναι τετραπλάσια αυτής μετά τον τοκετό, γεγονός που οφείλεται στη φυσιολογική συμπεριφορά της εντερικής αγκύλης¹⁸.

Αύξηση της αυχενικής διαφάνειας παρατηρείται στο 85% των περιπτώσεων που συνδυάζουν εξόμφαλο με χρωμοσωμικές ανωμαλίες και στο 40% των περιπτώσεων εξόμφαλου με φυσιολογικό καρύοτυπο. Η τρισωμία 18 είναι η ανωμαλία που συχνότερα συνυπάρχει με τον εξόμφαλο¹⁸. Καθώς η χρωμοσωμική αυτή ανωμαλία παρουσιάζει αυξημένη ενδομήτρια θνητότητα, η συχνότητα των περιπτώσεων, όπως και άλλων με συνδυασμένη χρωμοσωμική διαταραχή, ελαττώνεται με την πάροδο της ηλικίας κύησης^{2,18,21}.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΛΗΞΗ ΤΗΣ ΑΥΧΕΝΙΚΗΣ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑΣ

Η παθολογία της αυχενικής διαφάνειας μέχρι σήμε-

ρα δεν είναι ξεκάθαρη. Η ετερογένεια των καταστάσεων στις οποίες αυτή αυξάνεται υποδεικνύει πολυπαράγοντική αιτιολογία. Έχουν αποδοθεί αιτίες στο κυκλοφορικό σύστημα. Έτσι, ενοχοποιήθηκαν η καρδιακή δυσλειτουργία, η ανεπαρκής λειτουργία του ανώριμου λεμφικού συστήματος. Πέρα ωστόσο από τους πλέον προφανείς μηχανισμούς και ομοιοστατικοί μηχανισμοί, όπως η αναιμία του εμβρύου που προκαλεί μία υπερδυναμική κατάσταση στην κυκλοφορία του αίματος, η υποπρωτεϊναιμία, καθώς και ορισμένες λοιμώξεις (parvovirus B19), που δευτερογενώς επηρεάζουν το κυκλοφορικό σύστημα^{2,9}.

Η αυχενική διαφάνεια φυσιολογικά εξαλείφεται από τη 14^η έως τη 16^η εβδομάδα της κύησης. Αυτό αποδίδεται από πολλούς στην ωρίμανση του λεμφικού συστήματος, που έχει ως συνέπεια την παροχέτευση της συλλογής του υγρού από το υποδόριο του αυχένα. Η εξαφάνιση της αυχενικής διαφάνειας μέσα στο χρονικό αυτό διάστημα, σε συνδυασμό με την απουσία μειζόνων ανωμαλιών, ορατών στο υπερηχογράφημα, παρέχει 95% πιθανότητες γέννησης ενός φυσιολογικού νεογνού. Η μόνη εξέταση που επιπλέον χρειάζεται είναι το υπερηχογράφημα κατά την 20^η εβδομάδα, για τον αποκλεισμό μειζόνων διαμαρτιών, αλλά και διαταραχών που διέλαθαν της προσοχής και συνήθως σχετίζονται με γενετικά σύνδρομα².

Summary

Pallidis S, Sinopidis X.

Nuchal translucency contribution to the prenatal diagnosis of major congenital malformations

Helen Obstet Gynecol 21(1): ???-???, 2009

Nuchal translucency is a very recent evolution in the straggle for prompt diagnosis during pregnancy. Counting only fifteen years of life in the medical field, from the Down's syndrome initial efforts, it has achieved the ability to set with high sensitivity the probable presence of not only many other chromosomal malformations, but many other with normal chromosomal count diseases as well. Among them, there are three very serious conditions such as congenital heart disease, diaphragmatic hernia,

and omphalocele. The early application of the nuchal translucency assay between 11th and 14th week of pregnancy, makes their early prenatal diagnosis achievable, and contributes to their treatment. With persistent practice and experience, severe congenital heart disease cases with nuchal translucency greater than 3.5mm, can be diagnosed at about the 12th week of gestation, in large numbers of fetuses.

Key words: *nuchal translucency, congenital cardiac disease, diaphragmatic hernia, omphalocele.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Souka AP, Krampl E, Geerts L, Nicolaides KH. Congenital lymphedema presenting with increased nuchal translucency at 13 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2002; 22: 91-92.
2. Souka AP, Von Kaisenberg K, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1005-21.
3. Benacerraf B, Gelman R, Frigoletto FD. Sonographic identification of second-trimester fetuses with Down's syndrome. *N Engl J Med* 1987; 317: 1371-1374.
4. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *B Med J* 1992; 304: 867-889.
5. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999; 318: 81-85.
6. Mavrides JE, Cobian Sanchez F, Tekay A, et al. Limitations of using first trimester nuchal translucency measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 106-110.
7. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 102-105.
8. Makrydimas G, Sotiriadis A, Huggon IC, Allan L, Nicolaides KH. Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 26: 154-157.
9. Lyndsey A. The mystery of nuchal translucency. *Cardiol Young* 2006; 16: 11-17.
10. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JPA. Screening performance of first trimester nuchal translucency for major heart disease for major cardiac defects: a meta analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1330-5.
11. Weiner Z, Weisman B, Beloosesky R, Goldstein I, Bombard A. Fetal cardiac scanning performed immediately following an abnormal nuchal translucency examination. *Prenat Diagn* 2008; 28: 934-938.
12. Bahado Singh RO, Wapner R, Thom E et al. Elevated first trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1357-61.
13. Atzei A, Galewska K, Huggon IC, Allan L, Nicolaides KH. Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 154-157.
14. Thorp-Beeston JG, Gosden CM, Nicolaides KH. Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal therapy* 1989, 4: 21-28.
15. Sepulveda W, Wong AE, Casasbuenas A, Solari A, Alcalde JL. Congenital diaphragmatic hernia in a first trimester ultrasound aneuploidy screening program. *Prenat Diagn* 2008; 28: 531-534.
16. 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.
17. Souka AP, Snijders RJM, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 392-400.
18. Snijders RJ, Sebire NJ, Souka A, Santiago C, Nicolaides KH. Fetal exomphalos and chromosomal defects: relationship to maternal age and gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 250-5.
19. Van Zalen-Sprock RM, Van Vugt JMG, Van Geijn HP. First trimester sonography of physiological midgut herniation and early diagnosis of omphalocele. *Prenat Diagn* 1997; 22: 95-7.
20. Timor-Tritsch IE, Warren W, Peisner DB, Pirrone E. First trimester midgut herniation: a high frequency transvaginal sonographic study. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 831-3.
21. Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11-14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 569-74.