

P R A C E O R Y G I N A L N E
położnictwo

Przezierność karku powyżej 3,5 mm u płodów z prawidłowym kariotypem – analiza wyników ciąży

Increased nuchal translucency in chromosomally normal fetuses and pregnancy outcomes – a retrospective study

Julia Bijok¹; Karolina Ziora-Jakutowicz², Alicja Ilnicka², Barbara Pawłowska², Anna Józwiak², Joanna Dangel³; Grzegorz Jakiel¹, Tomasz Roszkowski¹

¹ I Klinika Ginekologii i Położnictwa – CMKP SPSK im. Prof. Orłowskiego w Warszawie, Polska

² Zakład Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Polska

³ Poradnia Perinatologii i Kardiologii Perinatalnej, II Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

Streszczenie:

Cel pracy: Celem pracy była analiza rozwoju pre- i postnatalnego płodów ze zwiększoną przeziernością karku powyżej 3,5 mm i prawidłowym kariotypem.

Materiał i metoda: Przeprowadzono retrospektywną analizę przebiegu ciąży i rozwoju dzieci u 87 pacjentek, u których wykonano biopsję trofoblastu w Pracowni USG I Kliniki Ginekologii i Położnictwa CMKP w SPSK im. prof. Orłowskiego z powodu przezierności karku płodu powyżej 3,5 mm (powyżej 99 percentyla) i otrzymano prawidłowy wynik kariotypu. Średni czas obserwacji po porodzie wynosił 12 miesięcy. Za niepomyślne zakończenie ciąży uznano poronienie i wewnątrzmaciczne obumarcie płodu, terminację ciąży, zgon dziecka po urodzeniu, występowanie ciężkiej wady anatomicznej, podejrzenie zespołu genetycznego i występowanie innych istotnych nieprawidłowości.

Wyniki: W 34 (39,1%) przypadkach ciąża zakończyła się niepomyślnie. Ryzyko niepomyślnego wyniku ciąży, a w szczególności występowania ciężkiej wady anatomicznej oraz wady serca wzrastało wraz z wartością NT [OR 3,77]. W 68 przypadkach (78,2%) ciąża zakończyła się urodzeniem żywego noworodka. Wartość NT była istotnie statystycznie wyższa u żywo urodzonych dzieci, u których stwierdzono nieprawidłowości lub zgon po urodzeniu, niż u zdrowych noworodków [4,1 mm vs 5,7 mm; $p < 0,01$]. Po uzyskaniu prawidłowego wyniku badania USG płodu w 20-24 t.c. niepomyślne rokowanie dotyczyło 14,5% płodów ($n=9$; 9/62) i wzrastało wraz z wartością NT z 10,2% dla NT w zakresie 3,5–4,4 mm do 100% dla NT powyżej 6,5 mm ($p < 0,01$). Nie stwierdzono istotnego statystycznie związku między płcią płodu, wiekiem matki i utrzymywaniem się u płodu poszerzonego fałdu karku w 20-24 t.c. a niepomyślnym rokowaniem. Częstość występowania opóźnienia rozwoju psychoruchowego wynosiła 3,4% i nie odbiegała od częstości populacyjnej.

Adres do korespondencji:

Julia Bijok
I Klinika Ginekologii i Położnictwa – CMKP SPSK im. Prof. Orłowskiego w Warszawie
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa, Polska
tel. +22 584 11 60; fax. +22 628 7271
e-mail: julia.bijok@gmail.com

Otrzymano: 17.09.2012
Zaakceptowano do druku: 15.02.2013

Bijok J, et al. Przezierność karku powyżej 3,5 mm u płodów z prawidłowym kariotypem – analiza wyników ciąży.

Wnioski: Całkowite ryzyko niepomyślnego zakończenia ciąży w przypadku zwiększonej przezierności karku w I trymestrze ciąży i prawidłowego kariotypu wynosi ok. 40% i jest zależne od wyjściowej wartości NT. Po wykluczeniu wad anatomicznych płodu w badaniu USG w 20-24 t.c. szansa na urodzenie zdrowego dziecka wynosi ok. 85%. U płodów ze zwiększoną przeziernością karku, prawidłowym kariotypem i prawidłową anatomią nie obserwuje się zwiększonego ryzyka opóźnienia rozwojowego, niż w ogólnej populacji.

Słowa kluczowe: **przezierność karku / kariotyp / rozwój psychoruchowy / biopsja kosmówki /**

Abstract

Objectives: The objective was to study the outcomes of fetuses with increased nuchal translucency ≥ 3.5 mm and normal karyotype.

Materials and methods: We performed a retrospective study on pregnancy outcomes and children development in 87 women with increased fetal nuchal translucency and normal karyotype who underwent chorionic villus sampling at our department. Mean observation period was 12 months after birth. Adverse pregnancy outcome was defined as miscarriage and intrauterine fetal demise, termination of pregnancy, structural defect, neonatal death, genetic syndrome and other major abnormalities.

Results: The total incidence of adverse pregnancy outcome was 39.1% (n=34). The likelihood of an adverse pregnancy outcome, a major structural defect or major heart defect increased significantly with nuchal translucency (OR 3.77). 68 children (78.2%) were born alive. Nuchal translucency was significantly higher in newborns with adverse pregnancy outcome than in healthy children [4.1 mm vs. 5.7 mm; $p < 0.01$]. After a normal anomaly scan at 20 weeks gestation the risk of adverse outcome was 14.5% (n=9, 9/62) and increased with nuchal translucency thickness from 10.2% for NT 3.5 – 4.4 mm to 100% for NT ≥ 6.5 mm [$p < 0.01$]. There was no significant relationship of fetal gender, maternal age and persistence of the nuchal fold with adverse pregnancy outcome. The rate of neurodevelopmental delay was 3.4 % and was not higher than in the general population.

Conclusions: The overall risk of adverse pregnancy outcome was around 40% and was related to nuchal translucency thickness. After excluding structural defects, the chance of a favorable outcome was 85%. The rate of neurodevelopmental delay in fetuses with increased nuchal translucency, normal karyotype and normal anatomy is not higher than in the general population.

Keywords: **nuchal translucency / karyotype / pregnancy outcome / neurodevelopment / chorionic villus sampling /**

Wstęp

Przezierność karku (*nuchal translucency* – NT) jest to podskórny zbiornik płynu zlokalizowany w okolicy karku płodu, który obserwuje się w I trymestrze ciąży. Do 14 tygodnia ciąży rośnie on fizjologicznie wraz z długością ciemieniowo – siedzeniową płodu (*crown rump length* – CRL), później zaś ulega samoistnej resorpcji. Termin ten został po raz pierwszy użyty przez K. Nicolaidesa w 1992 roku [1]. Wartość NT zawsze odnosi się do długości ciemieniowo – siedzeniowej płodu i podaje w procentach. Wartość 99百分yla nie zmienia się znacząco w zależności od CRL i wynosi ok. 3,5 mm [2].

W populacji ogólnej zwiększona przezierność karku (powyżej 95 percentyla) występuje u ok. 5% płodów i jest uznany markerem aberracji chromosomowych, w szczególności trisomii 21 chromosomu [2, 3]. U płodów z prawidłowym kariotypem ryzyko niepomyślnego zakończenia ciąży (poronienia, wewnątrzmacicznego obumarcia płodu, wad anatomicznych, w szczególności wad serca, występowania zespołów genetycznych i nieprawidłowego rozwoju) jest zwiększone [4, 5, 6, 7, 8]. Stanowi to istotny dylemat dla poradnictwa prenatalnego, szczególnie, jeżeli NT wynosi powyżej 3,5 mm [9].

Pomimo licznych publikacji na temat zwiększonej przezierności karku u płodów z prawidłowym kariotypem, nadal niewiele wiadomo na temat rozwoju noworodków [10, 11, 12, 13]. Niezbędne są zatem dalsze badania i dłuższa obserwacja urodzonych dzieci, zwłaszcza pod kątem rozwoju psychoruchowego. Ponadto brakuje danych z polskiej populacji.

Pracownia USG I Kliniki Położnictwa i Ginekologii – CMKP w Warszawie jest ośrodkiem referencyjnym w zakresie diagnostyki prenatalnej i z tego względu dysponuje dużym materiałem do tego typu badań. Od 2008 roku w przypadku zwiększonej przezierności karku płodu w celu oznaczenia kariotypu w naszej pracowni z wyboru wykonuje się biopsję kosmówki [14].

Cel pracy

Celem pracy była retrospektywna analiza rozwoju pre- i postnatalnego płodów ze zwiększoną przeziernością karku $\geq 3,5$ mm i prawidłowym kariotypem.

Materiał i metoda

Od 1 października 2008 roku do 30 grudnia 2011 roku w Pracowni USG I Kliniki Ginekologii i Położnictwa CMKP

Bijok J, et al. Przezierność karku powyżej 3,5 mm u płodów z prawidłowym kariotypem – analiza wyników ciąży.

w SPSK im. prof. Orłowskiego wykonano 586 biopsji trofoblastu celem oznaczenia kariotypu płodu. Kariotyp oceniano w Pracowni Cytogenetyki Zakładu Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. 306 badań wykonano z powodu zwiększonej przezierności karku płodu, w tym 175 z powodu NT $\geq 3,5$ mm (>99 percentyla). Prawidłowy kariotyp stwierdzono u 90 płodów (51,7%).

Po wykluczeniu nieprawidłowego kariotypu płodu w 20-24 t.c. wykonywano dokładne badanie USG z oceną serca płodu. W przypadku wykrycia złożonej wady serca kierowano pacjentki na badanie echokardiograficzne płodu do Poradni Perinatologii i Kardiologii Prenatalnej Szpitala Klinicznego im. Ks. Anny Mazowieckiej w Warszawie. W sześciu przypadkach wykonano dodatkowo badanie USG w 18 t.c. i stwierdzono występowanie nieprawidłowości.

Wyjściową grupę badaną tworzyło 90 płodów z NT $\geq 3,5$ mm i prawidłowym kariotypem. Od trzech pacjentek nie udało się uzyskać informacji na temat losów ciąży i ich dane zostały wykluczone z analizy. Ostatecznie badaną grupę stanowiło zatem 87 płodów.

Średni wiek pacjentek wynosił 30,3 lat (95% CI 29,3 – 31,3 lat). 15 pacjentek było w wieku powyżej 35 lat. Średnia wartość NT płodu wynosiła 5,2 mm (95% CI 4,7 – 5,7 mm). Stosunek płci płodu męskiej do żeńskiej wynosił 1,35:1 (50:37). Średni czas obserwacji wynosił 49 tygodni (95% CI 43,8-54,7 tygodni).

Poddano analizie wyniki badań USG płodu w 20-24 t.c. oraz dostępną dokumentację medyczną. Następnie przeprowadzono ankietę telefoniczną dotyczącą przebiegu ciąży i rozwoju dziecka po urodzeniu. Ankieta dotyczyła wad płodu stwierdzanych prenatalnie, czasu i sposobu zakończenia ciąży, wad wykrytych po urodzeniu oraz dalszego rozwoju dziecka.

Dokonano analizy występowania nieprawidłowości anatomicznych wykrytych przed i po urodzeniu oraz rozwoju psychoruchowego dziecka. Za niepomyślne zakończenie ciąży uznano poronienie i wewnątrzmaciczne obumarcie płodu, terminację ciąży, zgon dziecka po porodzie, występowanie istotnej wady anatomicznej (wymagającej operacji lub leczenia po porodzie) lub innych nieprawidłowości zgłaszanych przez rodziców w momencie zbierania informacji przez osobę dokonującą ankiety telefonicznej. Za prawidłowy wynik ciąży uznano urodzenie zdrowego noworodka rozwijającego się prawidłowo do momentu przeprowadzania ankiety telefonicznej. Dokonano oddzielnej analizy występowania nieprawidłowości w grupach płodów o przezierności karku pomiędzy 3,5 - 4,4 mm; 4,5 - 5,4 mm; 5,5 - 6,4 mm i powyżej 6,4 mm.

Do statystycznej analizy uzyskanych wyników wykorzystano program STATA 12. Do oceny związku między danymi kategorycznymi użyto testu χ^2 lub dokładnego testu Fishera, między danymi ciągłymi – testu t - Studenta. Za istotną przyjęto wartość statystyki testowej o $p < 0,05$. Dla zmiennych istotnych statystycznie za pomocą regresji logistycznej wyliczono również iloraz szans (*odds ratio* – OR).

Wyniki

W 53 przypadkach (60,9%) ciąża zakończyła się urodzeniem zdrowego noworodka. W pozostałych 34 przypadkach (39,1%) ciąża zakończyła się niepomyślnie. (Tabela I).

Zaobserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą żywo urodzonych zdrowych noworodków ($n=53$) a grupą

żywo urodzonych noworodków, w których stwierdzano nieprawidłowości lub wystąpił zgon po urodzeniu ($n=15$) w zakresie średniego wieku ciąży w momencie porodu, średniej urodzeniowej masy ciała oraz średniej wartości NT w I trymestrze ciąży ($p < 0,01$). (Schemat 1).

Rokowanie w zależności od NT

Tabela I przedstawia rokowanie w zależności od wartości przezierności karku płodu. Wykazano istotną statystycznie różnicę w wartości NT płodów z pomyślnym i niepomyślnym zakończeniem ciąży [4,1 mm (95% CI 3,9 – 4,3 mm) vs 6,9 mm (95% CI 5,8 – 8 mm); $p < 0,001$].

Ryzyko niepomyślnego zakończenia ciąży ogółem, występowania u płodu ciężkiej wady anatomicznej oraz wady serca wzrastało wraz z wartością NT (OR 3,77). Wykazano istotny statystycznie wzrastający trend dla poszczególnych grup NT ($p < 0,001$). (Tabela II).

Wady anatomiczne

Ogółem w 24 przypadkach (27,6%) stwierdzono występowanie nieprawidłowości anatomicznych płodu (izolowana ciężka wada serca $n=5$; nieimmunologiczny obrzęk płodu $n=5$; izolowana wada układu moczowego – niedrożność cewki moczowej $n=1$; zespół wad $n=13$). Wśród wad przeważały ciężkie wady serca (63%, $n=15$) oraz wady układu kostnego (41%, $n=10$). Wady serca zostały przedstawione w tabeli III.

Przezierność karku była wyższa u płodów z ciężką wadą serca, niż u pozostałych płodów [8,1 mm (95% CI 6,1 – 10,1 mm) vs 4,6 mm (95% CI 4,2 – 5,0 mm); $p < 0,01$].

Rokowanie w zależności od USG

Schemat 1 przedstawia wynik ciąży w zależności od badania USG płodu w 20-24 t.c.

U 13 pacjentek ciąża zakończyła się przed wykonaniem badania USG pomiędzy 20-24 t.c.

W 62 przypadkach (83,8%; 62/74) wynik badania USG w 20-24 t.c. był prawidłowy. Niepomyślne rokowanie dotyczyło 14,5% płodów z prawidłowym wynikiem USG w 20-24 t.c. ($n=9$; 9/62) i wzrastało wraz z wartością NT z 10,2% dla NT w zakresie 3,5-4,4 mm do 100% dla NT powyżej 6,5 mm ($p=0,004$), (OR 3,03). Wykazano istotny statystycznie wzrastający trend dla poszczególnych grup NT ($p=0,001$).

Fałd karku i niespecyficzne nieprawidłowości w USG

Wodniak karku w I trymestrze był niekorzystnym czynnikiem rokowniczym (niepomyślny wynik ciąży przy nieobecności wodniaka karku 34,2%, $n=7$ vs 87,5%, $n=27$ w przypadku stwierdzenia wodniaka karku; $p=0,005$).

U 13 (17,3%; 13/74) płodów między 20 a 24 t.c. utrzymywał się obrzęk w okolicy karku. Wartość NT w I trymestrze była u tych płodów wyższa, niż u płodów, w których nie obserwowano poszerzonego fałdu karku [6,1 mm (95% CI 4,2 – 8 mm) vs 4,6 mm (95% CI 4,2 – 5,1 mm); $p=0,01$]. Nie stwierdzono istotnego statystycznie związku utrzymywania się poszerzonego fałdu karku z niepomyślnym rokowaniem ($p=0,92$).

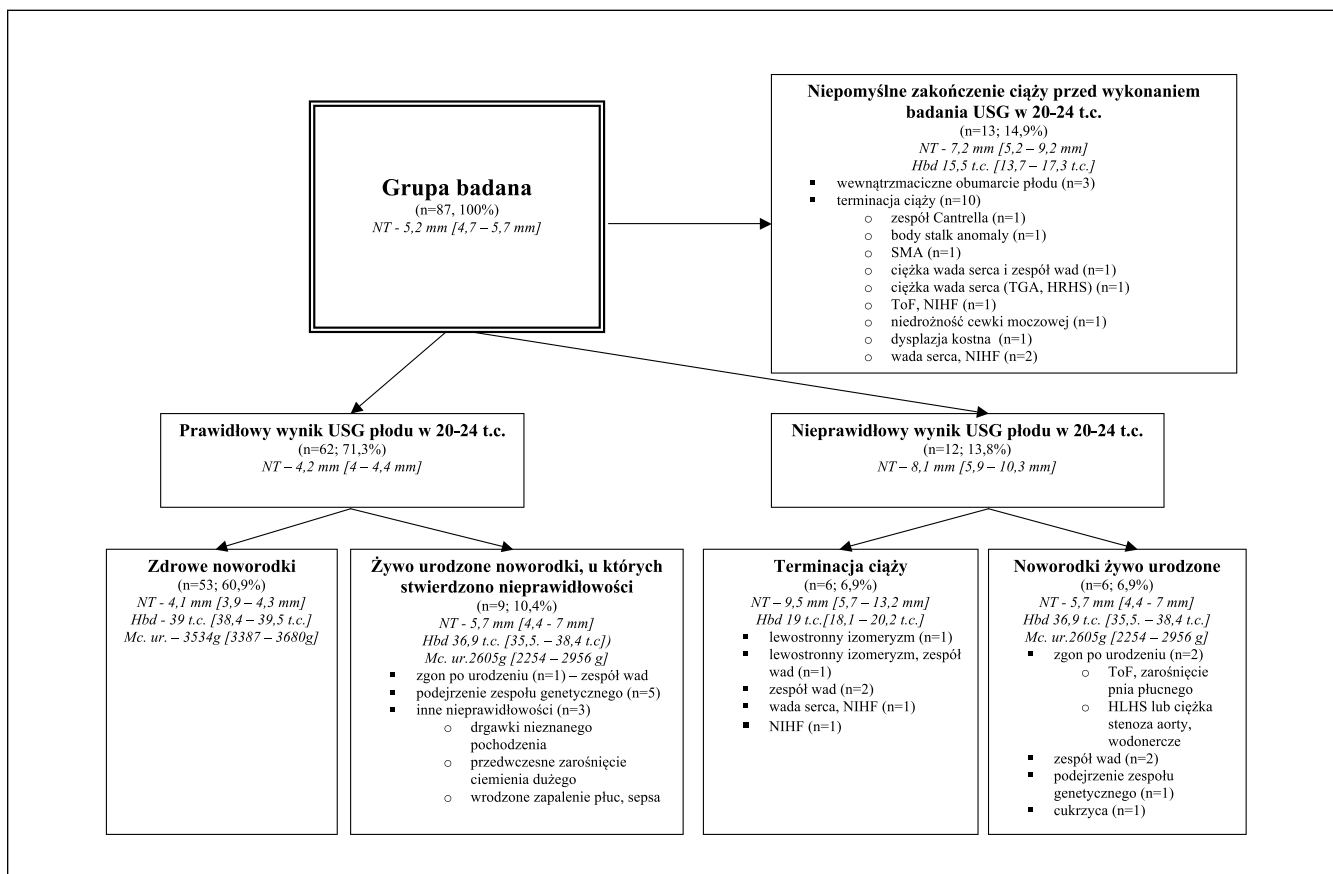
W 5 przypadkach stwierdzono ciężki obrzęk płodu w drugim trymestrze ciąży. Wszystkie te ciąży zostały przerwane z powodu wad płodu lub możliwości rozwoju *mirror syndrome* u matki.

Bijok J, et al. Przezierność karku powyżej 3,5 mm u płodów z prawidłowym kariotypem – analiza wyników ciąży.

Tabela I. Zakończenie ciąży u płodów z NT $\geq 3,5$ mm i prawidłowym kariotypem w zależności od wartości NT.

NT [mm]	n	Niepomyślne zakończenie ciąży [n (%)]; n=34 NT - 6,9 mm (95% CI 5,8 – 8 mm)							Pomyślne zakończenie ciąży [n (%)]; n=53 NT - 4,1 mm (95% CI 3,9 – 4,3 mm)	
		Strata ciąży		Żywo urodzone noworodki				Ogółem	Żywo urodzone noworodki bez nieprawidłowości	
		IUFD	TOP	Zgon po urodzeniu	Wada anatomiczna	Zespół genetyczny	Inne nieprawidłowości			
3,5-4,4	56	0 (0%)	5 (8,9%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)	2 (3,6%)	3 (5,4%)	12 (21,4%)	44 (78,6%)	
4,5-5,4	10	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (10%)	0 (0%)	3 (30%)	7 (70%)	
5,5-6,4	4	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)	
$\geq 6,5$	17	2 (11,8%)	10 (58,8%)	2 (11,8%)	1 (5,9%)	1 (5,9%)	1 (5,9%)	17 (100%)	0 (0%)	
ogółem	87	3 (3,5%)	16 (18,4%)	3 (3,5%)	3 (3,5%)	5 (5,7%)	4 (4,6%)	34 (39,9%)	53 (60,1%)	

NT – przezierność karku; n – ilość przypadków; IUFD – wewnątrzmaciczne obumarcie płodu; TOP – terminacja ciąży

Schemat 1. Zakończenie ciąży dla płodów z NT $> 3,5$ mm i prawidłowym kariotypem w zależności od badania USG w 20 – 24 t.c. Podano średnie wartości NT, wiek ciąży w momencie zakończenia ciąży i urodzeniową masę ciała noworodka. W nawiasach [] podano 95% przedział ufności.

n – liczebność grupy; NT – przezierność karku [mm]; NIHF – nieimmunologiczny obrzęk płodu; TGA – przełożenie wielkich pni tętniczych; ToF – tetralogia Fallota; HRHS – hipoplazja prawej strony serca; HLHS – hipoplazja lewej strony serca; Hbd – wiek ciąży w momencie jej zakończenia [w tygodniach]; Mc. ur. – urodzeniowa masa ciała noworodka

Tabela II. Częstość niepomyślnego zakończenia ciąży, występowania wady anatomicznej i występowania ciężkiej wady serca u płodów z NT $\geq 3,5$ mm i prawidłowym kariotypem w zależności od wartości NT.

NT [mm]	Niepomyślne zakończenie ciąży	Wada anatomiczna	Ciężka wada serca
3,5 – 4,4	21,4%	12,5%	7,1%
4,5 – 5,4	30%	20%	10%
5,5 – 6,4	50%	50%	0%
$\geq 6,5$	100%	82,4%	58,8%

U 30 (40,5%; 30/74) płodów w badaniu USG w 20-24 t.c. lub później stwierdzono występowanie niespecyficznych nieprawidłowości (poszerzony fałd karku, pielektazje w nerkach, ognisko hiperechogenne w sercu, niedomykalność zastawki trójdzielnej, wielowodzie). Nie wykazano istotnego statystycznie związku między występowaniem tych nieprawidłowości a niepomyślnym rokowaniem ($p=0,78$).

Zespół genetyczny

U sześciu żywo urodzonych noworodków wysunięto podejrzenie zespołu genetycznego (8,8%; 6/68). W trzech przypadkach prenatalnie obserwowano subtelne nieprawidłowości (wielowodzie, małowodzie, graniczna wentrikulomegalia, pielektazje, nieprawidłowy obraz czaszki), w pozostałych trzech przypadkach wszystkie kolejne badania USG płodu były prawidłowe.

Nie stwierdzono istotnego statystycznie związku pomiędzy wartością NT a podejrzeniem zespołu genetycznego ($p=0,49$) lub nieprawidłowego rozwoju przy braku wad anatomicznych ($p=0,03$).

Płeć płodu

Średnia wartość NT była wyższa u płodów płci żeńskiej, niż męskiej [5,9 mm (95% CI 4,9 – 6,8 mm) vs 4,7 mm (95% CI 4,1 – 5,2 mm); $p=0,009$]. Nie wykazano natomiast istotnego statystycznie związku płci płodu z niepomyślnym rokowaniem (płeć żeńska - 46%, $n=17$ vs płeć męska - 34%, $n=17$; $p=0,26$).

Wiek matki

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między średnim wiekiem pacjentek, u których ciąża zakończyła się urodzeniem zdrowego noworodka, a grupą, u której ciąża zakończyła się niepomyślnie. Nie wykazano również istotnego statystycznie związku między wiekiem matki powyżej 35 r.ż. a niepomyślnym rokowaniem (41,7%, $n=30$ vs 26,7%, $n=4$; $p=0,22$).

Dyskusja

Wynik ciąży w zależności od NT

Uzyskane wyniki różnią się nieco od danych z literatury. W naszej populacji niepomyślne rokowanie dotyczyło aż 39% płodów. Podobnie jak u innych autorów ryzyko rosło wraz z wartością NT [4,7,9].

W pracy z 2005 r. Souka i wsp. niepomyślne rokowanie wynosiło 7% dla NT pomiędzy 95 a 99 pc, 30% dla NT pomiędzy 3,5 a 4,4 mm, 50% dla NT pomiędzy 4,5 a 5,4 mm, 70% dla NT pomiędzy 5,5 a 6,4 mm i 85% dla NT powyżej 6,5 mm [7].

Podobne wyniki przedstawiła Bilardo w 2007 r. (ryzyko niepomyślnego zakończenia ciąży ogółem – 19%) [4]. Tak duży odsetek niepomyślnych wyników ciąży w naszym materiale wynika prawdopodobnie z nieco inaczej zdefiniowanego niepomyślnego zakończenia ciąży (patrz niżej - Prawidłowe USG płodu w 20-24 t.c.), mniejszej liczebności grupy badanej, dłuższego czasu obserwacji, a przede wszystkim przyjęcia za punkt odcięcia NT $\geq 3,5$ mm, a nie 95 percentyla, jak w pracy Souka i Bilardo.

W naszym materiale u płodów z NT powyżej 6,5 mm ryzyko niepomyślnego zakończenia ciąży wynosiło 100%, co wynika z faktu, iż w tej grupie znalazł się również noworodek z cukrzycą (inni autorzy nie uznawali występowania choroby metabolicznej za niepomyślne zakończenie ciąży). Zgodnie z literaturą zasadne wydaje się zachowanie nieco większego optymizmu w poradnictwie prenatalnym w tej grupie pacjentek.

Nasze wyniki różnią się również od wyników Senat i wsp. z 2007 r. [10]. W szczególności w naszej grupie stwierdzono większy odsetek wad anatomicznych.

Prawidłowe USG płodu w 20-24 t.c.

W naszym materiale po uzyskaniu prawidłowego wyniku „połowkowego” badania USG niepomyślne rokowanie dotyczyło ok. 15% płodów. W pracy Bilardo z 2007 r. po wykluczeniu wad anatomicznych płodu w 20 tygodniu ciąży niepomyślne rokowanie dotyczyło 4% płodów z NT powyżej 95 percentyla i prawidłowym kariotypem [4].

W naszej pracy badaną grupę stanowiły płody z przeziernością karku powyżej 99 percentyla, a za niepomyślne zakończenie ciąży oprócz poronienia i wewnątrzmacicznego obumarcia płodu, wad anatomicznych, zgonu dziecka po porodzie i podejrzenia zespołu genetycznego uznaliśmy również wystąpienie po urodzeniu choroby przewlekłej (np. cukrzyca) oraz innych istotnych nieprawidłowości zgłaszanych przez rodziców, które najprawdopodobniej nie mają związku ze zwiększoną przeziernością (np. wymagające operacji przedwczesne zarośnięcie ciemienia duże-go, drgawki nieznanego pochodzenia, wrodzone zapalenie płuc). Po wyłączeniu tych pacjentek z analizy, niepomyślne rokowanie dotyczyło ogółem 36% płodów (30/83), a 11,7% płodów z prawidłowym badaniem USG w 20-24 t.c. (7/60).

Wady anatomiczne

Najczęstszą wadą anatomiczną była wada serca, która wystąpiła w 15 przypadkach (izolowana ciężka wada – 5; zespół wad z wadą serca- 10). Jest to zgodne z danymi z literatury. Wady serca stanowią największy odsetek wad wrodzonych zarówno

Bijok J, et al. Przezierność karku powyżej 3,5 mm u płodów z prawidłowym kariotypem – analiza wyników ciąży.

Tabela III. Wady serca u płodów z NT \geq 3,5 mm i prawidłowym kariotypem.

NT (mm)	Wada serca	Wady innych układów	Wynik ciąży
3,5	atrezja zastawki trójdzielnej z hipoplazją prawej strony serca, przełożenie wielkich pni tętniczych, ubytek przegrody międzykomorowej		TOP 18 t.c.
6,5	niesprecyzowana wada serca		IUFD 14 t.c.
6,7	lewostronny izomeryzm, wspólny kanał przedsionkowo-komorowy		TOP 20 t.c.
10,0	lewostronny izomeryzm, wspólny kanał przedsionkowo-komorowy		TOP 19 t.c.
12,0	tetralogia Fallota, zarośnięcie pnia płucnego		poród w 32 t.c. masa ciała 2000 g operacja w 1 m.ż., zgon w 1 m.ż.
4,0	hipoplazja lewej strony serca lub ciężka stenoza zastawki aorty	obustronne wodonercze	zgon po urodzeniu
4,3	tetralogia Fallota lub wspólny pień tętniczy	mały wodniak karku, niedrożność cewki moczowej, dysplazja kości długich, obustronny brak kości promieniowej, club hands, uwidoczniono tylko jedną nogę, nie uwidoczniono bifurcatio aortae	TOP 18 t.c.
4,3	całkowity nieprawidłowy spływ żył płucnych	brak 2 żeber, skolioza	poród w 39 t.c. masa ciała 2960 g operacja serca w 2 mż
4,7	przełożenie wielkich pni tętniczych, koarktacja aorty	atrezja przełyku, tracheomalacja	ciąża bliźniacza dwukosmówkowa poród w 35 t.c. masa ciała 1700 g, operacja serca
7,5	niesprecyzowana wada serca	artrogrypoza: ciężka wada kręgosłupa (dolna połowa niewidoczna, skrócenie tułowia)	TOP 14 t.c.
8,1	zespół heterotaksji, wspólny kanał przedsionkowo - komorowy	niezstąpienie jąder w 18 m.ż.	poród w 38 t.c. masa ciała 2820 g krwiał wewnętrzzaszkowy operacja serca w 7 mż
11,0	zwężenie pnia płucnego z hipoplazją prawej strony serca	nieimmunologiczny obrzęk płodu	TOP 18 t.c. his-pat: duży wodniak karku, nisko osadzone uszy, brak szyji, kończyny górne i dolne w ustawieniu zgięciowym we wszystkich stawach, palce dłoni nakładające się na siebie, stopy końsko-szpotawe, znacznego stopnia obrzęk powłok, klatka piersiowa wąska, płuca hipoplastyczne, prawa komora serca szczelinowata, przedsionki o poszerzonym świetle.
11,0	tetralogia Fallota	nieimmunologiczny obrzęk płodu	TOP 18 t.c.
14,0	niesprecyzowana wada serca	nieimmunologiczny obrzęk płodu	TOP 18 t.c.
14,0	ubytek w przegrodzie międzykomorowej	nieimmunologiczny obrzęk płodu; wada układu moczowego	TOP 20 t.c. his – pat: znaczny obrzęk tkanki podskórnej płodu, płuca hipoplastyczne, o prawidłowym podziale na płaty, serce: lewy przedsionek poszerzony, VSD, poszerzone ukm obu nerek, pęcherz moczowy o pogrubiałej ścianie, nadnercza małe

IUFD – wewnątrzmaciczne obumarcie płodu; TOP – terminacja ciąży; t.c. – tydzień ciąży

Bijok J, et al. Przezierność karku powyżej 3,5 mm u płodów z prawidłowym kariotypem – analiza wyników ciąży.

w populacji ogólnej, jak i u płodów ze zwiększoną przeziernością karku [7, 9, 15].

Rozszczep wargi i podniebienia jest uznawany, po wadach serca, za drugą najczęstszą wadę, w przypadku zwiększonej przezierności karku u płodu [7,16]. W naszej grupie zaobserwowano jedynie pojedynczy przypadek rozszczepu, wchodzący w skład zespołu innych wad.

U jednego płodu w 20 t.c. wysunięto podejrzenie koarktacji aorty, które nie potwierdziło się po porodzie. W dalszym przebiegu ciąży u tego płodu nastąpiło zahamowanie wzrastania wewnątrzmacicznego, a po porodzie rozwinęła się cukrzyca insulinozależna.

U siedmiu noworodków po urodzeniu stwierdzono występowanie nieprawidłowości, które nie były rozpoznane prenatalnie. Były to wady niezwykle trudne lub niemożliwe do wykrycia w USG – atrezja przełyku, nozdrzy tylnych i tracheomalacja, cechy dysmorfii twarzy, małe przepukliny pępkowe i pachwinowe, wnetrostwo, zrośnięcie żeber.

U trojga dzieci (3,5%) po porodzie stwierdzono dysplazję stawów biodrowych. Częstość występowania dysplazji stawów biodrowych w Polsce wynosi ok. 6%, dane te nie różnią się zatem od populacyjnych. U sześciorga dzieci stwierdzono występowanie niewielkiej przepukliny pępkowej lub pachwinowej. U trzech dzieci wchodziła ona w skład innych anomalii, u trzech była to wada izolowana (3,5%). Dane te również nie odbiegają od częstości populacyjnej (0,8-4,4%) [17]. Przepukliny i dysplazja stawów biodrowych nie były przez nas zaliczane do wad anatomicznych.

Zespół genetyczny

Rutynowa ocena kariotypu płodu wykrywa aberracje obejmujące powyżej pięciu milionów par zasad. Tymczasem u płodów ze zwiększoną przeziernością karku częściej, niż w populacji ogólnej występują mniejsze rearanżacje chromosomowe lub mutacje pojedynczych genów [7]. Wiele spośród tych zaburzeń związanych jest z nieprawidłowym rozwojem umysłowym lub wadami trudnymi lub wręcz niemożliwymi do wykrycia prenatalnie. Często nieprawidłowości nie są widoczne bezpośrednio u urodzeniu i diagnoza stawiana jest dopiero po wielu latach.

W pracy z 2005 roku Souka i wsp. wymienili prawie 50 zespołów genetycznych obserwowanych u płodów ze zwiększoną przeziernością karku w I trymestrze ciąży, jednak ze względu na ich niską częstość występowania trudno jest jednoznacznie udowodnić ich związek z NT [7]. Spośród tych zespołów, ze względu na możliwości diagnostyczne i częstość występowania w populacji, Pergament i wsp. wybrali pięć (zespół DiGeorge'a, zespół Noonan, zespół Smith-Lemli-Opitz, wrodzona hiperplazja nadnerczy i rdzeniowy zanik mięśni) i przeprowadzili prenatalne badania u płodów ze zwiększoną przeziernością karku i prawidłowym kariotypem. U 8 ze 120 płodów wykryto zespół Noonana, nie zaobserwowano natomiast żadnego z pozostałych zespołów genetycznych. Z tego względu, zdaniem autorów, jedynie prenatalna diagnostyka zespołu Noonana wydaje się być w niektórych przypadkach uzasadniona. Dotychczas nie wypracowano schematu diagnostycznego w kierunku zespołów genetycznych, po wykluczeniu nieprawidłowego kariotypu [8].

W naszym materiale u sześciorga dzieci (8,8%) po urodzeniu stwierdzono cechy, sugerujące występowanie zespołu genetycznego (u pięciorga obserwowano cechy dysmorfii i inne

wady po porodzie, u jednego dziecka z powodu hiperkalcemii i wzmoczonego napięcia mięśniowego, przy braku nieprawidłowości anatomicznych, podejrzewa się zespół Williamsa). Dzieci te są obecnie objęte dalszą diagnostyką. Zaobserwowana przez nas częstość nieprawidłowości genetycznych jest wyższa, niż opisywana przez Bilardo i wsp. [4], chociaż podobna do podanej w pracy Mula i wsp. [11].

Rozwój psychoruchowy

Kwestionariusz Ages and Stages (ASQ) służy do oceny rozwoju dziecka przez rodziców. W pracy Senat i wsp. z 2007 r. z dużą grupą kontrolną (n=370) częstość występowania opóźnienia rozwojowego wynosiła 1,2%, zaś ASQ <2SD – 18%. Nie stwierdzono częstszego występowania opóźnienia rozwojowego w grupie dzieci, u których prenatalnie obserwowano podwyższone NT, w porównaniu do grupy kontrolnej (Senat 2007) [10]. Podobnie Miltoft i wsp. nie stwierdzili istotnej statystycznie różnicy średniej punktacji w skali ASQ w wieku 24 miesięcy w grupie dzieci z NT >99 centyla w porównaniu do grupy z NT <95 centyla [12].

W 2012 roku Sotiriadis i wsp. opublikował pracę przeglądową, opierającą się na 17 badaniach, dotyczących neurologicznego rozwoju dzieci z podwyższoną przeziernością karku i prawidłowym kariotypem [13]. W grupie 317 dzieci z NT >99 centyla, po wykluczeniu wad anatomicznych i bez ewidentnych cech zespołu genetycznego po urodzeniu, spodziewane ryzyko nieprawidłowego rozwoju wynosiło 1,25% (95% CI 0,49-3,2%). Jednocześnie autorzy podkreślili, iż uzyskane wyniki nie przewyższały danych populacyjnych.

W naszej grupie niewielkie opóźnienie rozwojowe u dziecka zgłosiło troje rodziców (3,4%). U jednego dziecka opóźnienie związane było z ciężką wadą serca i po operacji nastąpiło przyspieszenie rozwoju, u drugiego jest związane prawdopodobnie z występowaniem zespołu genetycznego – dziecko jest w trakcie diagnostyki, trzecie jest pod opieką neurologa z powodu drgawek nieznanego pochodzenia. W naszym badaniu nie wykorzystano grupy kontrolnej, a opóźnienie rozwojowe było subiektywnie oceniane przez rodziców na podstawie osiągania przez dziecko tzw. rozwojowych kroków milowych w odpowiednich miesiącach życia. Uzyskane przez nas wyniki są zbliżone do danych populacyjnych (3%) oraz zgodne z wynikami Mula i wsp., gdzie również nie użyto grupy kontrolnej [11].

Warto podkreślić, że w naszym badaniu średni okres obserwacji po porodzie wynosił 12 miesięcy. Pewne cechy opóźnienia rozwojowego mogą manifestować się później, inne natomiast mogą się w przyszłości wyrównać.

Podsumowując, zarówno nasze wyniki jak i dane z literatury wskazują, iż po wykluczeniu nieprawidłowego kariotypu, wad anatomicznych i ewidentnych cech dysmorfii po urodzeniu, ryzyko nieprawidłowego rozwoju nie różni się od populacyjnego.

Płeć płodu

W pracy z 2009 r. Timmermann i wsp. wykazali, że męska płeć płodu dwukrotnie zmniejszała ryzyko niepomyślnego zakończenia ciąży [18].

W naszej pracy podobnie jak u innych autorów hipoteza ta nie znalazła potwierdzenia [19, 20].

Bijok J, et al. Przezierność karku powyżej 3,5 mm u płodów z prawidłowym kariotypem – analiza wyników ciąży.

Wnioski

Przedstawione wyniki mają dużą wartość dla prenatalnego poradnictwa genetycznego. Z naszych danych wynika, iż całkowite ryzyko niepomyślnego zakończenia ciąży w przypadku zwiększonej przezierności karku w I trymestrze ciąży i prawidłowego kariotypu płodu wynosi ok. 40% i jest zależne od wyjściowej wartości NT. Szczególnie niepomyślne rokowanie dotyczy płodów z przeziernością karku $\geq 6,5$ mm. Po wykluczeniu obecności wad anatomicznych w badaniu USG płodu w 20-24 t.c. szansa na urodzenie zdrowego dziecka znacznie wzrasta i wynosi około 85%.

Podsumowując, postępowanie w przypadku zwiększonej przezierności karku u płodu w I trymestrze ciąży powinno w pierwszej kolejności obejmować oznaczenie kariotypu oraz przeprowadzenie wstępnego badania echokardiograficznego już w I trymestrze ciąży. Następnie w 20-24 t.c. wykonanie dokładnego badania USG z oceną serca płodu. Obecnie uznaje się, iż po wykluczeniu wad anatomicznych płodu z prawidłowym kariotypem nie ma potrzeby dalszej diagnostyki prenatalnej. Należy jednak podkreślić, iż prawidłowy wynik badania USG w 20-24 t.c. nie gwarantuje prawidłowego rozwoju dziecka po porodzie.

Dotychczasowe dane z literatury nie są spójne [21, 22]. Z tego względu prowadzone są dalsze badania u wyselekcjonowanej grupy płodów, a w przyszłości być może badania molekularne zostaną wprowadzone do rutynowej diagnostyki prenatalnej. W przypadku stwierdzenia po porodzie nieprawidłowości, które mogą sugerować występowanie zespołu genetycznego, zaleca się pełną konsultację w poradni genetyki klinicznej, która może wdrożyć dalsze specjalistyczne badania (np. badanie za pomocą macierzy – *array CGH*).

- Mula R, Goncá A, Bennásar M, [et al.]. Increased nuchal translucency and normal karyotype: perinatal and pediatric outcomes at 2 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012, 39, 34-41.
- Miltoft C, Ekelund C, Hansen B, [et al.]. Increased nuchal translucency, normal karyotype and infant development. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012, 39, 28-33.
- Sotiřiadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Neurodevelopmental outcome of fetuses with increased nuchal translucency and apparently normal prenatal and/or postnatal assessment: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012, 39, 10-19.
- Bijok J, Szyszka M, Michałowska A, [i wsp.]. Analiza biopsji trofoblastu przeprowadzonych w I Klinice Ginekologii i Położnictwa – CMKP SPSK im. Prof. Orłowskiego w Warszawie – doniesienie wstępne. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia.* 2010, tom 3, zeszyt 2, 145-152.
- Clur S, Ottenkamp J, Bilardo C. The nuchal translucency and the fetal heart: a literature review. *Prenat Diagn.* 2009, 29, 739-48. Review.
- Timmerman E, Pajkrt E, Maas S, Bilardo C. Enlarged nuchal translucency in chromosomally normal fetuses: strong association with orofacial clefts. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010, 36, 427-432.
- Lloyd D, Rintala R. Inguinal hernia and hydrocele. In: *Pediatric surgery*. Ed. O'Neill J Jr. St. Louis: Mosby-Year Book Inc. 1998, 1071-1086.
- Timmerman E, Pajkrt E, Bilardo C. Male gender as a favorable prognostic factor in pregnancies with enlarged nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009, 34, 373-378.
- Yaron Y, Wolman I, Kupferminc M, [et al.]. Effect of fetal gender on first trimester markers and on Down syndrome screening. *Prenat Diagn.* 2001, 21, 1027-1030.
- Profumo F, Venturini P, De Blasio P. Effect of fetal gender on first-trimester ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003, 22, 268-270.
- Leung T, Vogel I, Lau T, [et al.]. Identification of submicroscopic chromosomal aberrations in fetuses with increased nuchal translucency and apparently normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011, 38, 314-319.
- Schou K, Kirchoff M, Nygaard U, [et al.]. Increased nuchal translucency with normal karyotype: a follow-up study of 100 cases supplemented with CGH and MLPA analyses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009, 34, 618-262.

Piśmiennictwo

- Nicolaides K, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ.* 1992, 304, 867-869.
- Snijders R, Noble P, Sebire N, [et al.]. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet.* 1998, 352, 343-346.
- Kornacki J, Ziłkowska K, Goździewicz T, Skrzypczak J. Results of cytogenetic examinations in fetuses with increased nuchal translucency. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 189-193. Polish.
- Bilardo C, Müller M, Pajkrt E, [et al.]. Increased nuchal translucency thickness and normal karyotype: time for parental reassurance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007, 30, 11-18.
- Baś-Budecka E, Perenc M, Sieroszewski P. The role of fetal nuchal translucency (NT) and ductus venosus blood flow (DV) in the detection of congenital heart defects. *Ginekol Pol.* 2010, 81, 272-276. Polish.
- Nicolaides K, Węgrzyn P. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Ginekol Pol.* 2005, 76, 593-601. Polish.
- Souka A, Von Kaisenberg C, Hyett J, [et al.]. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol.* 2005, 192, 1005-21. Review. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol.* 2005, 192, 2096.
- Pergament E, Alamillo C, Sak K, Fiddler M. Genetic assessment following increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn.* 2011, 31, 307-310.
- Bilardo C, Timmerman E, Pajkrt E, van Maarle M. Increased nuchal translucency in euploid fetuses--what should we be telling the parents? *Prenat Diagn.* 2010, 30, 93-102. Review.
- Senat M, Bussières L, Couderc S, [et al.]. Long-term outcome of children born after a first-trimester measurement of nuchal translucency at the 99th percentile or greater with normal karyotype: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2007, 196, 53.e1-6.