

## Το υπερηχογράφημα στις 11–14 εβδομάδες κύησης

Το υπερηχογράφημα στις 11–14 εβδομάδες κύησης προσφέρει τη δυνατότητα πρώιμης διάγνωσης ανατομικών ανωμαλιών και εκτίμησης του κινδύνου χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Η αυχενική διαφάνεια είναι μια ακριβής και ευαίσθητη μέθοδος διαλογής πληθυσμού για χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Η ευαισθησία της μεθόδου για τρισωμία 21 είναι περίπου 80%, για ποσοστό 5% του πληθυσμού θεωρούμενο ως «υψηλού κινδύνου». Είναι πιθανόν ότι, προσθέτοντας τη μέτρηση χοριακής γοναδοτροπίνης και PAPP-A στο αίμα της μητέρας, η ευαισθησία της μεθόδου αυξάνεται στο 90% για το ίδιο ποσοστό πληθυσμού θεωρούμενο ως «υψηλού κινδύνου». Η αυξημένη αυχενική διαφάνεια συνδυάζεται επίσης με άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες και η ευαισθησία της μεθόδου είναι 75% για τρισωμία 18, 72% για τρισωμία 13 και 87% για σύνδρομο Turner. Τα έμβρυα με αυξημένη αυχενική διαφάνεια εμφανίζουν αυξημένη ενδομήτρια θνησιμότητα και έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιακές ανωμαλίες και γενετικά σύνδρομα. Η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας πάνω από την 95η εκατοστιαία θέση, ως μέθοδος διαλογής πληθυσμού για συγγενείς καρδιοπάθειες, επιτυγχάνει ευαισθησία 55%. Η αιτιολογία της αυξημένης αυχενικής διαφάνειας είναι πολύπλοκη. Πιθανοί παράγοντες περιλαμβάνουν καρδιακές ανωμαλίες σε συνδυασμό με τις ιδιαίτερες αιμοδυναμικές συνθήκες του πρώτου τριμήνου, συμπίεση του θώρακα, διαταραγμένη φλεβική επιστροφή, μειωμένη κινητικότητα του εμβρύου, ανώμαλη ανάπτυξη των λημφικών αγγείων και διαταραχή στη σύνθεση του κολλαγόνου. Η διάγνωση ενός μεγάλου εύρους συγγενών ανωμαλιών είναι δυνατή στο πρώτο τρίμηνο και ορισμένες από αυτές συσχετίζονται με αυξημένη αυχενική διαφάνεια. Μελέτες διαλογής πληθυσμού χαμηλού κινδύνου για μειζονες συγγενείς ανωμαλίες έδειξαν ότι η διαγνωστική ικανότητα είναι 50% στις 11–14 εβδομάδες.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το υπερηχογράφημα στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης είχε αρχικά ως σκοπό τη χρονολόγηση της κύησης. Στη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, η τεχνολογική πρόοδος των υπερηχογραφικών μηχανμάτων και η εισαγωγή στην κλινική πράξη του διακολπικού υπερηχογραφήματος έκανε δυνατή την απεικόνιση της εμβρυϊκής ανατομίας στο πρώτο τρίμηνο και τη διάγνωση συγγενών ανωμαλιών.

Την τελευταία πενταετία, μια σειρά από μελέτες έδειξαν ότι η αυχενική διαφάνεια (συλλογή υγρού στον αυχένα του εμβρύου) (εικ. 1) είναι ένα μέγεθος που μπορεί να μετρηθεί υπερηχογραφικά στις 11–14 εβδομάδες και η μέτρηση αυτή είναι μια αποτελεσματική δοκιμασία διαλογής πληθυσμού για ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμα-

λιών. Επίσης, η αυξημένη αυχενική διαφάνεια στις 11–14 εβδομάδες μπορεί να αποτελέσει δοκιμασία διαλογής για συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες και έχει συσχετιστεί με πλειάδα γενετικών συνδρόμων.

### 2. Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΔΙΑΛΟΓΗΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΓΙΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Το 1866, ο Landgon Down, στο άρθρο του «Παρατηρήσεις στην εθνική κατανομή των ιδιωτών» (Observations on an ethnic classification of idiots), περιέγραψε το φαινόμενο της τρισωμίας 21 (σύνδρομο Down).<sup>1</sup> Ανάμεσα στα άλλα χαρακτηριστικά αναφέρει ότι «το δέρμα ...υπολείπεται σε ελαστικότητα και μοιάζει σαν να είναι σε περίσσεια σε σχέση με το σώμα». Το 1909, ο Shuttleworth παρατήρησε ότι σε πάνω από το ένα τρίτο των

Α.Π. Σούκα

Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, Denmark Hill, London, UK

The 11–14 week scan

Abstract at the end of the article

#### Λέξεις ευρετηρίου

Αυχενική διαφάνεια  
Πρώτο τρίμηνο  
Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Υποβλήθηκε 18.7.2000

Εγκρίθηκε 5.9.2000



**Εικόνα 1.** Έμβryo 12 εβδομάδων σε οριζόντια θέση και μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας.

περιπτώσεων μογγολισμού οι μητέρες την εποχή της εγκυμοσύνης βρίσκονταν κοντά στην κλιμακτήριο και συσχέτισε έτσι για πρώτη φορά την αυξημένη ηλικία της μητέρας με το σύνδρομο Down στο νεογνό.<sup>2</sup> Η ανακάλυψη ότι τα άτομα που πάσχουν από σύνδρομο Down έχουν ένα υπεράριθμο χρωμόσωμα 21 έγινε το 1959. Σήμερα γνωρίζουμε ότι το σύνδρομο Down οφείλεται στην ύπαρξη τριών αντί δύο αντιγράφων του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 21. Αυτό μπορεί να προκύψει με τρεις μηχανισμούς: μη σύζευξη (non-disjunction), στο 95% των περιπτώσεων, μετατόπιση (translocation) και μωσαϊκό (mosaicism). Το 1991, οι Antonarakis et al εξέτασαν πολυμορφισμούς του DNA σε παιδιά με σύνδρομο Down και διαπίστωσαν ότι στο 95% των περιπτώσεων μη σύζευξης το υπεράριθμο χρωμόσωμα 21 είναι μητρικής προέλευσης.<sup>3</sup>

Η πρώτη μέθοδος διαλογής πληθυσμού για σύνδρομο Down εφαρμόστηκε στη δεκαετία του 1970 και βασίστηκε στην παρατήρηση του Shuttleworth για τη συσχέτιση μεταξύ ηλικίας της μητέρας και τρισωμίας 21 στο κύημα. Ήδη από το 1966 είχε καταστεί δυνατή η προγεννητική διάγνωση του συνδρόμου με καλλιέργεια κυττάρων του αμνιακού υγρού, ωστόσο, λόγω του κόστους της εξέτασης και του κινδύνου αποβολής του εμβρύου, η αμνιοκέντηση δεν ήταν δυνατό να εφαρμοστεί στο γενικό πληθυσμό. Αρχικά, μόνον οι έγκυες ηλικίας άνω των 40 ετών θεωρήθηκαν ως αρκετά υψηλού κινδύνου, ώστε να τους προσφερθεί αμνιοκέντηση, καθώς όμως η επέμβαση έγινε περισσότερο διαδεδομένη, η ομάδα υψηλού κινδύνου διευρύνθηκε, ώστε να περιλαμβάνει γυναίκες ηλικίας άνω των 35 ετών – αυτή η ηλικιακή ομάδα αποτελούσε τότε το 5% του συνολικού πληθυσμού των εγκύων γυναικών. Από αυτή την πρώτη χρονολογικά

φάση στην ιστορία των μεθόδων διαλογής πληθυσμού για τρισωμία 21 προέκυψαν δύο θέσεις-δόγματα, τα οποία ισχύουν στην πράξη έως σήμερα. Το πρώτο είναι το ηλικιακό όριο των 35 ετών, πάνω από το οποίο συνιστάται προγεννητικός έλεγχος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες και το δεύτερο είναι το όριο του 5% ως αποδεκτό ποσοστό του πληθυσμού το οποίο χαρακτηρίζεται ως ομάδα υψηλού κινδύνου (high risk group, screen positive group) και στο οποίο προσφέρεται προγεννητικός έλεγχος. Έτσι, με τα σημερινά επιδημιολογικά δεδομένα των χωρών της Δυτικής Ευρώπης και καθώς όλο και περισσότερες γυναίκες τεκνοποιούν σε μεγαλύτερη ηλικία, εάν χρησιμοποιήσουμε ως μέθοδο διαλογής πληθυσμού την ηλικία της μητέρας, θα πρέπει να προσφέρουμε αμνιοκέντηση στις έγκυες άνω των 37 ετών, αφού αυτή η ομάδα αντιπροσωπεύει περίπου το 5% του πληθυσμού των εγκύων. Με τη μέθοδο αυτή, θα διαγνώσουμε περίπου το 30% των εμβρύων με σύνδρομο Down.

Στα τέλη της δεκαετίας του 1980 εμφανίστηκε μια νέα μέθοδος διαλογής πληθυσμού για σύνδρομο Down με μέτρηση στο αίμα της μητέρας βιοχημικών παραγόντων και, συγκεκριμένα, α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης (α-fetoprotein, AFP), χοριακής γοναδοτροπίνης (human chorionic gonadotrophin, hCG) και οιστριόλης (estriol) στις 16 περίπου εβδομάδες κύησης. Με τη μέθοδο αυτή και υποβάλλοντας σε διαγνωστική εξέταση (αμνιοκέντηση) το 5% του πληθυσμού με το μεγαλύτερο κίνδυνο (risk) για σύνδρομο Down, θα διαγνώσουμε περίπου το 60% των εμβρύων με σύνδρομο Down.<sup>4</sup>

Η μέθοδος διαλογής πληθυσμού για τρισωμία 21 με μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας στις 11–14 εβδομάδες κύησης ξεκίνησε τη δεκαετία του 1990 και πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι το 5% του πληθυσμού με αυξημένη αυχενική διαφάνεια πάνω από την 95η εκατοστιαία θέση περιλαμβάνει το 75% των εμβρύων με σύνδρομο Down. Πρόσφατα προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η ευαισθησία της μεθόδου στη διάγνωση τρισωμίας 21 στο πρώτο τρίμηνο μπορεί να αυξηθεί στο 90% περίπου με το συνδυασμό αυχενικής διαφάνειας και βιοχημικών δεικτών (β-χοριακή γοναδοτροπίνη και PAPP-A) στο μητρικό αίμα.

### 3. ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Κάθε έγκυος έχει κίνδυνο (risk) να γεννήσει ένα παιδί με χρωμοσωμική ανωμαλία. Για να υπολογίσουμε τον ατομικό κίνδυνο μιας γυναίκας να κυοφορεί ένα έμβryo με χρωμοσωμική ανωμαλία, πρέπει να πολλαπλασιάσουμε το βασικό κίνδυνο (background risk), ο οποίος

εξαρτάται από την ηλικία της γυναίκας, την ηλικία κύησης και την ύπαρξη προηγούμενης εγκυμοσύνης με χρωμοσωμική ανωμαλία, με το λόγο πιθανότητας (likelihood ratio), ο οποίος καθορίζεται από το αποτέλεσμα της μεθόδου διαλογής που εφαρμόσαμε.<sup>5</sup> Αυτή η διαδικασία εφαρμόζεται σε όλες τις μεθόδους διαλογής (τριπλό test, αυχενική διαφάνεια, υπερηχογράφημα δευτέρου τριμήνου).

Η πιθανότητα χρωμοσωμικής ανωμαλίας στο έμβρυο αυξάνει όσο αυξάνεται η ηλικία της μητέρας και μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία κύησης, γιατί τα έμβρυα με χρωμοσωμική ανωμαλία έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ενδομητρίου θανάτου σε σχέση με τα έμβρυα με φυσιολογικό καρύοτυπο.<sup>6,7</sup> Η πιθανότητα ενδομητρίου θανάτου για τα έμβρυα με τρισωμία 21, από τις 12 και 16 εβδομάδες ως το τέλος της κύησης, είναι περίπου 30% και 20%, αντίστοιχα.<sup>7</sup> Έμβρυα με τρισωμία 18, τρισωμία 13 και σύνδρομο Turner έχουν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα ενδομητρίου θανάτου (περίπου 80%) μεταξύ 12 και 40 εβδομάδων. Τα ποσοστά αυτά έχουν υπολογιστεί από μελέτες σε πληθυσμούς εγκύων που υποβλήθηκαν σε διαγνωστική επέμβαση (αμνιοκέντηση ή λήψη τροφοβλάστης) σε διάφορες ηλικίες κύησης και ο επιπολασμός της τρισωμίας 21 στις διάφορες εβδομάδες συγκρίθηκε με τον επιπολασμό στο τέλος της κύησης. Έτσι, υπάρχουν πίνακες που υπολογίζουν την πιθανότητα για τρισωμία 21 αλλά και για άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες (τρिसωμία 18, τρισωμία 13) με βάση την ηλικία της μητέρας και την ηλικία κύησης.<sup>5</sup> Ο τρίτος παράγοντας που καθορίζει το βασικό κίνδυνο μιας γυναίκας είναι το ιστορικό τρισωμίας σε προηγούμενη εγκυμοσύνη. Οι Snidjers et al μελέτησαν 2.054 γυναίκες που είχαν προηγούμενη εγκυμοσύνη εμβρύων με σύνδρομο Down και βρήκαν ότι η πιθανότητά τους για σύνδρομο Down σε επόμενη εγκυμοσύνη ήταν αυξημένη κατά 0,75% σε σχέση με την αναμενόμενη για την ηλικία τους και την εβδομάδα κύησης.<sup>5</sup> Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι ο αυξημένος κίνδυνος αφορά μόνο στην ίδια τρισωμία. Έτσι, μια γυναίκα με προηγούμενη κύηση εμβρύου με τρισωμία 21, έχει αυξημένο κίνδυνο να κυοφορήσει στην επόμενη εγκυμοσύνη έμβρυο με τρισωμία 21, ενώ ο κίνδυνος δεν είναι αυξημένος για άλλες τρισωμίες, όπως τρισωμία 18.

#### 4. ΑΥΧΕΝΙΚΗ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑ

Η αυχενική διαφάνεια είναι η συλλογή υγρού στον τράχηλο του εμβρύου και, συγκεκριμένα, ανάμεσα στο δέρμα και στους ιστούς που καλύπτουν τη σπονδυλική στήλη. Όλα τα έμβρυα μεταξύ 10 και 14 εβδομάδων έχουν μια ποσότητα υγρού, αλλά όταν αυτό είναι αυξημένο, το έμβρυο εμφανίζει μεγαλύτερο κίνδυνο για

χρωμοσωμικές ανωμαλίες, συγγενείς ανωμαλίες και, ειδικά, καρδιοπάθειες και γενετικά σύνδρομα. Στα περισσότερα έμβρυα, συμπεριλαμβανομένων και των παθολογικών, το υγρό αυτό εξαφανίζεται στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

Η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας μπορεί να γίνει στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (95%) με διακοιλιακό υπερηχογράφημα, ενώ στο υπόλοιπο 5% είναι απαραίτητο το διακοιλιακό υπερηχογράφημα. Έμπειροι υπερηχογραφιστές μπορούν εύκολα και γρήγορα να μάθουν πώς γίνεται η μέτρηση, ωστόσο είναι σημαντικό η εξέταση να εκτελείται από άτομα που έχουν το κατάλληλο θεωρητικό υπόβαθρο, ακολουθούν συγκεκριμένους κανόνες και τα αποτελέσματά τους υποβάλλονται σε συστηματικό έλεγχο. Με τον τρόπο αυτόν εξασφαλίζεται η υψηλή επαναληψιμότητα της μεθόδου. Το Fetal Medicine Foundation του Λονδίνου έχει εκδόσει οδηγίες για τον τρόπο που γίνεται η μέτρηση, οργανώνει τακτικά σεμινάρια και επιβλέπει τα αποτελέσματα των συνεργαζόμενων κέντρων.

Ύστερα από μια σειρά μελετών με μικρό αριθμό περιστατικών στις αρχές της δεκαετίας του 1990, που ανέδειξαν την ισχυρή συσχέτιση αυξημένης αυχενικής διαφάνειας και χρωμοσωμικών ανωμαλιών, ακολούθησε μια σειρά από μελέτες σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, στις οποίες η αυχενική διαφάνεια μετρήθηκε πριν από επέμβαση για τον έλεγχο του καρύοτυπου, με κύρια ένδειξη την ηλικία της μητέρας. Στην πλειοψηφία τους, οι μελέτες αυτές συμφωνούν ότι η ευαισθησία (διαγνωστική ικανότητα, sensitivity, detection rate) της αυχενικής διαφάνειας μεγαλύτερης από την 95η εκατοστιαία θέση για σύνδρομο Down είναι περίπου 80%.<sup>8-11</sup> Ένα σημαντικό συμπέρασμα από τις μελέτες αυτές ήταν ότι η πιθανότητα χρωμοσωμικής ανωμαλίας εξαρτάται από την αυχενική διαφάνεια και την ηλικία της μητέρας.

Ακολούθησαν μελέτες διαλογής σε πληθυσμούς χαμηλού κινδύνου, οι οποίες συνοψίζονται στον πίνακα 1.<sup>12-24</sup> Η ανάλυση των αποτελεσμάτων μάς οδηγεί σε ενδιαφέροντα συμπεράσματα. Καταρχήν, αποδεικνύεται ότι η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας σε πληθυσμό χαμηλού κινδύνου είναι δυνατή σε ποσοστό 96–100% σε ηλικία κύησης 11–14 εβδομάδων, εφόσον ο υπερηχογραφιστής έχει κίνητρο και επάρκεια χρόνου για να κάνει τη μέτρηση. Σε δύο μελέτες, όπου το υπερηχογράφημα γινόταν σε ηλικία κύησης μικρότερη από 11 εβδομάδες ή και ο κλινικός δεν δρούσε επί του αποτελέσματος, τα ποσοστά επιτυχημένης μέτρησης ήταν πολύ χαμηλά (58% και 66%).<sup>14,15</sup> Σε μια τρίτη μελέτη, ο χρόνος διάρκειας του υπερηχογραφήματος είχε καθοριστεί στα 5 min.<sup>18</sup> Επίσης, το ποσοστό του πληθυσμού με αυξημένη αυχενική διαφάνεια (ομάδα υψηλού κινδύνου, ομάδα με

**Πίνακα 1.** Μελέτες διαλογής πληθυσμού για σύνδρομο Down με μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας.

| Συγγραφέας                              | Εβδομάδες κύησης | Αριθμός εγκύων | Επιτυχής μέτρηση (%) | Όριο αυχενικής διαφάνειας | Θετικό αποτέλεσμα (%) | Εναισθησία (%) |
|---|------------------|----------------|----------------------|---------------------------|-----------------------|----------------|
| Pandya et al 1995 <sup>13</sup>         | 10-14            | 1.763          | 100                  | ≥2,5 mm                   | 3,6                   | 75             |
| Szabo et al 1995 <sup>12</sup>          | 9-12             | 3.380          | 100                  | ≥3,0                      | 1,6                   | 90             |
| Bewley et al 1995 <sup>14</sup>         | 8-13             | 1.704          | 66                   | ≥3,0 mm                   | 6,0                   | 33             |
| Kornman et al 1996 <sup>15</sup>        | 8-13             | 923            | 58                   | ≥3,0                      | 6,3                   | 50             |
| Zimmerman et al 1996 <sup>16</sup>      | 10-13            | 1.131          | 100                  | ≥3,0 mm                   | 1,9                   | 67             |
| Taipale et al 1997 <sup>17</sup>        | 10-16            | 10.010         | 99                   | ≥3,0 mm                   | 0,8                   | 54             |
| Orlandi et al 1997 <sup>19</sup>        | 9-14             | 744            |                      | ≥95n εκατοστιαία θέση     | 5,8                   | 57             |
| Hafner et al 1998 <sup>20</sup>         | 10-14            | 4.371          | 100                  | ≥2,5 mm                   | 1,7                   | 57             |
| Pajkrt et al 1998 <sup>21</sup>         | 10-14            | 1.547          | 96                   | ≥3,0 mm                   | 2,2                   | 67             |
| Theodoropoulos et al 1998 <sup>22</sup> | 10-14            | 3.550          | 100                  | ≥95n εκατοστιαία θέση     | 2,9                   | 91             |
| Economides et al 1998 <sup>23</sup>     | 11-14            | 2.256          | 100                  | ≥95n εκατοστιαία θέση     |                       | 75             |
| Schwarzler et al 1999 <sup>24</sup>     | 10-14            | 4.253          | 100                  | ≥25 mm                    | 3,1                   | 66             |
| Thilaganathan et al 1999 <sup>18</sup>  | 10-14            | 9.573          | 90                   | Κίνδυνος ≥1:200           | 5                     | 76             |

θετικό εύρημα, screen positive group) διαφέρει σημαντικά στις διάφορες μελέτες (από 0,8% έως 6,3% του πληθυσμού). Αυτή η διαφορά αντανακλά σε ένα βαθμό τα διαφορετικά κριτήρια μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας και τα διαφορετικά όρια για το χαρακτηρισμό ενός αποτελέσματος ως θετικού.

Η πολυκεντρική μελέτη που οργανώθηκε από το Fetal Medicine Foundation του Λονδίνου παρουσίασε τα αποτελέσματα περίπου 100.000 εγκύων γυναικών, που υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφική εξέταση στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (11-14 εβδομάδες) για μέτρηση αυχενικής διαφάνειας.<sup>25</sup> Σε 96.127 έγκυες ήταν δυνατή η παρακολούθηση ως το τέλος της εγκυμοσύνης και σε αυτόν τον πληθυσμό υπήρχαν 326 περιστατικά με τρισωμία 21 και 325 με άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Η αυχενική διαφάνεια ήταν μεγαλύτερη από την 95n εκατοστιαία θέση για την ηλικία κύησης σε 4.210 (4,4%) από τα έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο και σε 234 (71,8%) από τα έμβρυα με τρισωμία 21. Αν συνυπολογίσουμε την ηλικία της μητέρας, μπορούμε να εκφράσουμε τα αποτελέσματα με βάση το ποσοστό του πληθυσμού που είχε πιθανότητα ≥1:300, το οποίο ήταν 8,3% από τις έγκυες με φυσιολογικά έμβρυα και 82,2% από τις έγκυες με έμβρυα με τρισωμία 21. Έτσι, με βάση τη μελέτη αυτή, για ποσοστό πληθυσμού με θετικό εύρημα (screen positive rate) 5%, η εναισθησία της μεθόδου είναι 77% (95% όρια αξιοπιστίας 72-82%). Στην ίδια αυτή μελέτη συγκρίθηκε ο αριθμός των εμβρύων με τρισωμία 21 -που είχαν φυσιολογική αυχενική διαφάνεια και είτε διαγνώστηκαν λόγω άλλου ευρήματος που οδήγησε σε προγεννητικό έλεγχο, είτε η διάγνωση έγινε μετά τη γέννηση- με το συνολικό αριθμό των γεννήσεων με σύνδρομο Down που θα αναμενόταν στον πληθυσμό αυτό με βάση την κατανομή της ηλικίας

των γυναικών και βρέθηκε ότι η δοκιμασία διαλογής με βάση τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση κατά 78% των γεννήσεων με σύνδρομο Down στον πληθυσμό. Η αυχενική διαφάνεια ήταν επίσης αυξημένη πάνω από την 95n εκατοστιαία θέση σε 70,5% των εμβρύων με άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Στα έμβρυα αυτά, εκτός από την αυξημένη αυχενική διαφάνεια, παρατηρήθηκαν και άλλα χαρακτηριστικά υπερηχογραφικά ευρήματα. Έτσι, στα έμβρυα με τρισωμία 18 παρατηρήθηκε πρόωμη ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, βραδυκαρδία και εξόμφαλος, στα έμβρυα με τρισωμία 13 ταχυκαρδία, ολοπροσεγκεφαλία, εξόμφαλος και ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης και στα έμβρυα με τριπλοειδία ασύμμετρη πρόωμη καθυστέρηση της ανάπτυξης, ολοπροσεγκεφαλία, βραδυκαρδία, εξόμφαλος, κύστη του οπισθίου εγκεφαλικού βόθρου και εικόνα μερικής μύλης στον πλακούντα.<sup>26,27</sup>

Σε εγκύους με τρισωμία 21 έχει βρεθεί ότι δύο βιοχημικοί δείκτες στο μητρικό πλάσμα διαφέρουν σημαντικά σε σχέση με φυσιολογικές εγκυμοσύνες. Η β-χοριακή γοναδοτροπίνη (β-hCG) είναι αυξημένη, ενώ η PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) είναι ελαττωμένη.<sup>28,29</sup> Άλλοι δείκτες που διερευνήθηκαν, όπως η ινχιμπίνη-A (inhibin A), η α-φετοπρωτεΐνη (AFP) και η β<sub>1</sub>-γλυκοπρωτεΐνη της εγκυμοσύνης (SP-1), δεν αποδείχθηκαν χρήσιμοι στο πρώτο τρίμηνο.

Η β-χοριακή γοναδοτροπίνη φυσιολογικά μειώνεται στο μητρικό πλάσμα μετά τη 10n εβδομάδα της εγκυμοσύνης. Σε εγκυμοσύνες με τρισωμία 21, τα επίπεδα της β-hCG είναι γενικά αυξημένα και η διαφορά με τις φυσιολογικές εγκυμοσύνες αυξάνεται όσο προχωρά η εγκυμοσύνη.<sup>28</sup> Η συγκέντρωση της PAPP-A φυσιολογικά αυξάνεται στο μητρικό πλάσμα με την πρόοδο της εγκυμοσύνης. Σε

Τρισωμία 21, τα επίπεδα της PAPP-A είναι μειωμένα και η διαφορά με τις φυσιολογικές εγκυμοσύνες μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία κύησης.<sup>30</sup> Όπως η ηλικία της μητέρας, έτσι και η αυχενική διαφάνεια, η β-hCG και η PAPP-A είναι ανεξάρτητοι δείκτες τρισωμίας 21 και μπορούν να συνδυαστούν σε μια πολυπαραγοντική δοκιμασία διαλογής για τρισωμία 21. Ανάλογες έρευνες αναφέρουν ότι για δεδομένο ποσοστό 5% του πληθυσμού θεωρούμενο θετικό για τη δοκιμασία (screen positive), η ευαισθησία της μεθόδου υπολογίζεται γύρω στο 90%.<sup>31</sup>

Βιοχημικοί δείκτες στο δεύτερο τρίμηνο, ως μέθοδος διαλογής πληθυσμού για τρισωμία 21, χρησιμοποιούνται ευρύτατα σε πολλές χώρες, συνήθως ως συνδυασμός δύο (AFP και hCG), τριών (AFP, hCG και οιστριόλη) ή τεσσάρων δεικτών (AFP, hCG, οιστριόλη και ινχιμπίνη). Στη χώρα μας είναι συνήθης η χρήση τριών δεικτών, με την ονομασία άλφα-test, στις 16 εβδομάδες κύησης περίπου. Όπως προαναφέρθηκε, η ευαισθησία της μεθόδου είναι περίπου 60% για 5% ποσοστό θετικών ευρημάτων. Δύο μελέτες παρουσιάζουν την επίδραση της εφαρμογής μεθόδου διαλογής με μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας σε πληθυσμό που στη συνέχεια υποβάλλεται σε μέθοδο διαλογής με βιοχημικούς δείκτες.<sup>18,32</sup> Στις δύο αυτές μελέτες, η εφαρμογή της μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας ως πρώτης μεθόδου διαλογής οδήγησε σε διάγνωση ποσοστού 71% και 83%, αντίστοιχα, των εμβρύων με σύνδρομο Down στο πρώτο τρίμηνο, με συνέπεια να μειωθεί δραματικά η αναμενόμενη θετική προγνωστική αξία (positive predictive value) της δοκιμασίας βιοχημικών δεικτών στο δεύτερο τρίμηνο, από περίπου 1:60 σε 1:200 και 1:150, αντίστοιχα. Αυτό ουσιαστικά σημαίνει ότι, αφού πλέον ο πληθυσμός είχε πολύ λιγότερα έμβρυα με σύνδρομο Down (η συντριπτική πλειοψηφία είχε διαγνωστεί στο πρώτο τρίμηνο), πολύ λιγότερα από τα θετικά αποτελέσματα στο δεύτερο τρίμηνο μετά από τη δοκιμασία βιοχημικών δεικτών ήταν αληθώς θετικά (true positives), δηλαδή αντιστοιχούσαν σε έμβρυα με τρισωμία 21. Επίσης, σημαίνει ότι, αν εφαρμόσουμε δύο συνεχόμενες δοκιμασίες διαλογής πληθυσμού για σύνδρομο Down, η καθεμία από τις οποίες έχει ένα ποσοστό 5% θετικών ευρημάτων (screen positives), τότε, συνολικά, στον υπό μελέτη πληθυσμό θα διαπιστωθεί ένα ποσοστό 10% θετικών ευρημάτων, δηλαδή εγκύων στις οποίες θα συστήσουμε προγεννητικό έλεγχο με αμνιοκέντηση ή λήψη τροφωβλάστης, επεμβάσεις που εμπεριέχουν τον κίνδυνο αποβολής του εμβρύου (περίπου 1% από έμπειρους γιατρούς). Εάν, παρόλα αυτά, μια έγκυος που έχει υποβληθεί σε μέτρηση αυχενικής διαφάνειας στο πρώτο τρίμηνο αποφασίσει να προχωρήσει και σε δοκιμασία βιοχημικών δεικτών στο

δεύτερο τρίμηνο, ο κίνδυνος για σύνδρομο Down που προέκυψε από την πρώτη δοκιμασία διαλογής (adjusted risk) πρέπει να χρησιμοποιηθεί ως βασικός κίνδυνος (background risk) για τη δεύτερη δοκιμασία διαλογής.

Με τον ίδιο τρόπο πρέπει να υπολογίζεται ο βασικός κίνδυνος, αν μια έγκυος έχει υποβληθεί σε οποιαδήποτε δοκιμασία διαλογής (αυχενική διαφάνεια ή και βιοχημικούς δείκτες) και στη συνέχεια κάνει υπερηχογράφημα δεύτερου τριμήνου με έλεγχο υπερηχογραφικών δεικτών (markers) για χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Έτσι, μια έγκυος στην οποία η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας μείωσε τον κίνδυνο για σύνδρομο Down από 1:100 σε 1:500, θα έχει πριν από το υπερηχογράφημα των 20 εβδομάδων ως βασικό κίνδυνο όχι αυτόν που αντιστοιχεί στην ηλικία της, αλλά το μειωμένο κίνδυνο (1:500). Αν δεν υπάρχουν δείκτες χρωμοσωμικής ανωμαλίας στο υπερηχογράφημα, ο κίνδυνος μειώνεται ακόμα περισσότερο. Αν υπάρχουν δείκτες, τότε ο κίνδυνος αυξάνεται ανάλογα με το πόσοι και ποιοι είναι οι δείκτες αυτοί, δεδομένου ότι ο κάθε δείκτης δεν αυξάνει στον ίδιο βαθμό την πιθανότητα χρωμοσωμικής ανωμαλίας. Έτσι, π.χ., η ύπαρξη αυχενικού οιδήματος πάνω από 6 mm αποτελεί έναν ισχυρό δείκτη, που αυξάνει την πιθανότητα για σύνδρομο Down κατά 15 φορές, ενώ η ήπια υδρονέφρωση είναι ένας ασθενής δείκτης, που αυξάνει την πιθανότητα για σύνδρομο Down μόνο κατά 1,5 φορές.<sup>5</sup> Αυτή η διαδικασία διαδοχικής διαλογής (sequential screening) βασίζεται στην παραδοχή ότι οι υπερηχογραφικοί δείκτες είναι ανεξάρτητοι τόσο της αυχενικής διαφάνειας, όσο και των βιοχημικών δεικτών. Αυτό, παρόλο που είναι πολύ πιθανό, δεν έχει αποδειχθεί με μελέτες σε πληθυσμούς χαμηλού κινδύνου.

## 5. ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΑΥΧΕΝΙΚΗ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑ ΣΕ ΕΜΒΡΥΑ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΚΑΡΥΟΤΥΠΟ

Στοιχεία από μικρές σειρές με έμβρυα με αυξημένη αυχενική διαφάνεια και φυσιολογικό καρυότυπο έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση με ανατομικές ανωμαλίες και γενετικά σύνδρομα.<sup>18,33-36</sup> Στην πολυκεντρική μελέτη διαλογής πληθυσμού, που οργανώθηκε από το Fetal Medicine Foundation του Λονδίνου, υπήρχαν 4.116 έμβρυα με αυχενική διαφάνεια πάνω από την 95η εκατοστιαία θέση και με φυσιολογικό καρυότυπο.<sup>37</sup> Η συχνότητα ανατομικών ανωμαλιών και γενετικών συνδρόμων ανάλογα με την αυχενική διαφάνεια ήταν η εξής: για αυχενική διαφάνεια μεταξύ 95ης εκατοστιαίας θέσης και 3,4 mm: 24%, μεταξύ 3,5 και 4,4 mm: 7,1%, μεταξύ 4,5 και 5,4 mm: 12,3%, μεταξύ 5,5 και 6,4 mm: 16,7% και πάνω από 6,5 mm: 35,6%. (Σε αυτές δεν

περιλαμβάνονται ελάσσονες συγγενείς ανωμαλίες, όπως πολυδακτυλία, ήπια υδρονέφρωση, κύστεις χοριοειδών πλεγμάτων και καρδιακές ανωμαλίες που δεν χρειάζονται θεραπεία). Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι η πιθανότητα υγιούς νεογνού μειώνεται όσο αυξάνεται η αυχενική διαφάνεια, από 96,3% σε έμβρυα με αυχενική διαφάνεια μεταξύ 95ης εκατοστιαίας θέσης και 3,5 mm, σε 44% αν η αυχενική διαφάνεια είναι μεγαλύτερη από 6,5 mm.<sup>37</sup>

Ο αριθμός των γενετικών συνδρόμων και ανατομικών ανωμαλιών που έχουν συσχετιστεί με αυξημένη αυχενική διαφάνεια αυξάνεται συνεχώς (πίν. 2).<sup>38,39</sup> Είναι προφανές ότι η συχνότητα ορισμένων ανατομικών ανωμαλιών, όπως οι καρδιακές ανωμαλίες, η διαφραγματοκλήνη, ο εξόμφαλος, η ανωμαλία του προσθίου κοιλιακού τοιχώματος (body stalk anomaly) και το σύνδρομο εμβρυϊκής ακινησίας (fetal akinesia deformation sequence), είναι σαφώς αυξημένη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Είναι επίσης πιθανόν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ αυξημένης

αυχενικής διαφάνειας και ενός μεγάλου εύρους γενετικών συνδρόμων και σπανίων σκελετικών δυσπλασιών, ωστόσο, λόγω της σπανιότητάς τους, ασφαλή συμπεράσματα είναι δύσκολο να εξαχθούν.

Ιδιαίτερη σημασία έχει η συσχέτιση της αυξημένης αυχενικής διαφάνειας με μείζονες καρδιακές ανωμαλίες. Σε παθολογοανατομικές μελέτες χρωμοσωμικά φυσιολογικών και παθολογικών εμβρύων και σε υπερηχογραφικές μελέτες στο πρώτο τρίμηνο, η συχνότητα των συγγενών καρδιοπαθειών ήταν αυξημένη σε έμβρυα με αυξημένη αυχενική διαφάνεια. Οι Hyett et al, σε μια αναδρομική μελέτη σε 29.154 έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο, βρήκαν ότι η συχνότητα των συγγενών καρδιοπαθειών αυξάνεται εκθετικά όσο αυξάνεται η αυχενική διαφάνεια.<sup>40</sup> Έτσι, έμβρυα με φυσιολογική αυχενική διαφάνεια (<95η εκατοστιαία θέση) είχαν συχνότητα 0,8%, ενώ για αυξημένη αυχενική διαφάνεια  $\geq 95$ η θέση—3,4 mm, 3,5–4,4 mm, 4,5–5,4 mm και  $\geq 5,5$  mm, οι αντίστοιχες συχνότητες ήταν 5,3%, 28,9%, 90,9% και 195,1%, αντίστοιχα. Στην ίδια μελέτη εξετάστηκε η χρήση της αυχενικής διαφάνειας ως μεθόδου διαλογής πληθυσμού για συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες και βρέθηκε ότι, χρησιμοποιώντας ως όριο θετικού ευρήματος (screen positive) την 95η εκατοστιαία θέση αυχενικής διαφάνειας (δηλαδή το 5% των εμβρύων με τη μεγαλύτερη αυχενική διαφάνεια), η ευαισθησία της μεθόδου είναι 56% και η θετική προγνωστική αξία 1,5%. Οι αντίστοιχοι αριθμοί για την 99η εκατοστιαία θέση είναι 40% και 6,3%. Οι Zosmer et al, σε μια προοπτική μελέτη, εξέτασαν υπερηχογραφικά 398 έμβρυα με αυξημένη αυχενική διαφάνεια πάνω από την 99η εκατοστιαία θέση ( $\geq 3,5$  mm) και βρήκαν μείζονες καρδιοπάθειες σε 7,6% από αυτά.<sup>41</sup> Στη μελέτη αυτή, η συχνότητα των καρδιακών ανωμαλιών παρουσίασε αύξηση από 3% για αυχενική διαφάνεια 3,5–5,4 mm, σε 15% για αυχενική διαφάνεια μεγαλύτερη από 5,5 mm.<sup>41</sup>

Η κλινική εφαρμογή των ευρημάτων αυτών είναι προφανής: τα έμβρυα με αυξημένη αυχενική διαφάνεια αποτελούν σαφώς έναν πληθυσμό υψηλού κινδύνου για συγγενείς καρδιοπάθειες, αφού έχουν τουλάχιστον τόση πιθανότητα για καρδιακές ανωμαλίες όσο και οι καθιερωμένες ομάδες υψηλού κινδύνου (σακχαρώδης διαβήτης της μητέρας, χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων, ιστορικό προηγούμενης εγκυμοσύνης με καρδιακή ανωμαλία).

Εκτός από την αυξημένη συχνότητα ανατομικών ανωμαλιών, συγγενών καρδιοπαθειών και γενετικών συνδρόμων, τα έμβρυα με αυξημένη αυχενική διαφάνεια έχουν αυξημένη πιθανότητα αποβολής και αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα.<sup>37</sup> Ωστόσο, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η αυξημένη αυχενική διαφάνεια δεν αποτελεί

**Πίνακας 2.** Ανωμαλίες που συσχετίζονται με αυξημένη αυχενική διαφάνεια.

|  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| Ανωμαλία προσθίου κοιλιακού τοιχώματος (body stalk anomaly)                  | Σύνδρομο EEC                        |
| Ατελής οστεογένεση τύπου II (osteogenesis imperfecta type II)                | Σύνδρομο Fryn                       |
| Αχονδρογένεση τύπου II (achondrogenesis type II)                             | Σύνδρομο hydroletharus              |
| Αχονδροπλασία  | Σύνδρομο Jarcho-Levin               |
| Γαγγλιοσίδωση τύπου GM1 (GM1-gangliosidosis)                                 | Σύνδρομο Joubert                    |
| Διαφραγματοκλήνη   | Σύνδρομο Meckel-Gruber              |
| Εξόμφαλος  | Σύνδρομο Nance-Sweeney              |
| Θανατοφόρος δυσπλασία (thanatophoric dysplasia)                              | Σύνδρομο Noonan                     |
| Θωρακική δυσπλασία ασφυκτικού τύπου (asphyxiating thoracic dysplasia)        | Σύνδρομο Perlman                    |
| Καμπομελική δυσπλασία (campomelic dysplasia)                                 | Σύνδρομο Roberts                    |
| Καρδιακές ανωμαλίες  | Σύνδρομο Smith-Lemli-Opitz          |
| Σειρνομέλια (sirenomelia)  | Σύνδρομο Vacterl                    |
| Σπονδυλική μυϊκή ατροφία τύπου I (spinal muscular atrophy type I)            | Σύνδρομο Weaver                     |
| Σύνδρομο εμβρυϊκής ακινησίας (FADS)  | Σύνδρομο Zellweger                  |
| Σύνδρομο υποπλαστικών πλευρών-πολυδακτυλίας (short-rib-polydactyly syndrome) | Τριγωνοκεφαλία C (trigonocephaly C) |
| Χονδροδυσπλασία punctata (chondrodysplasia punctata)                         | Σύνδρομο Beckwith-Wiedemann         |
| Σύνδρομο Blomstrand  |                                     |

εμβρυϊκή ανωμαλία και ότι, εφόσον αποκλειστούν οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες, το 90% των εμβρύων με αυχενική διαφάνεια μικρότερη από 4,5 mm θα είναι υγιή νεογνά, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για αυχενική διαφάνεια 4,5–6,4 mm και  $\geq 6,5$  mm είναι 80% και 45%.<sup>37</sup>

## 6. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ΑΥΧΕΝΙΚΗΣ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑΣ

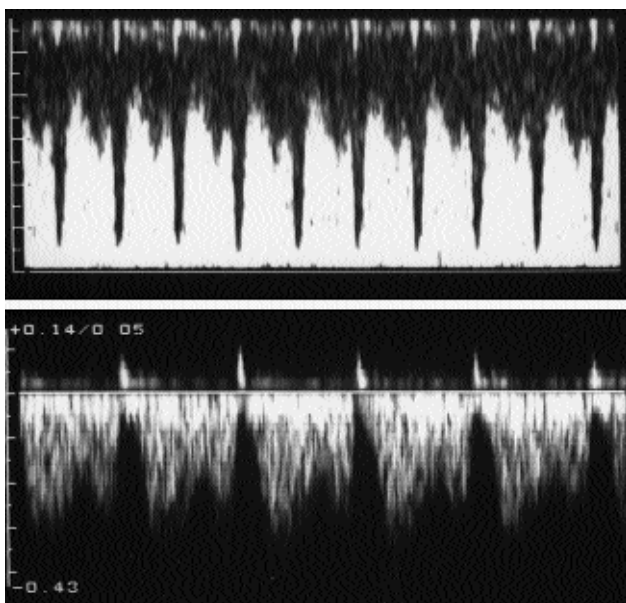
Η ετερογένεια των νόσων στις οποίες απαντάται αυξημένη αυχενική διαφάνεια οδηγεί στην υπόθεση ότι δεν μπορούμε να μιλάμε για μία αλλά για πολλαπλές αιτίες συλλογής υγρού στον αυχένα του εμβρύου. Οι πιθανοί μηχανισμοί είναι οι εξής:

- α. Καρδιακή ανεπάρκεια σε συνδυασμό με ανατομικές ανωμαλίες της καρδιάς ή και των μεγάλων αγγείων
- β. Συμφόρηση στο φλεβικό σύστημα της κεφαλής και του λαιμού
- γ. Διαταραχή στη σύνθεση της εξωκυττάριας ουσίας (extracellular matrix)
- δ. Ανώμαλη ή καθυστερημένη ανάπτυξη του λεμφικού συστήματος
- ε. Διαταραχή στην παροχέτευση λέμφου λόγω μειωμένης κινητικότητας
- στ. Εμβρυϊκή αναιμία ή υποπρωτεϊναιμία
- ζ. Συγγενής λοίμωξη.

Σε παθολογοανατομικές μελέτες της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων, μετά από διακοπή της εγκυμοσύνης σε έμβρυα με αυξημένη αυχενική διαφάνεια και χρωμοσωμικές ανωμαλίες, βρέθηκαν ανατομικές ανωμαλίες της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων στην πλειοψηφία των περιπτώσεων.<sup>42</sup> Οι συχνότερες ανωμαλίες σε έμβρυα με τρισωμία 21 ήταν κολποκοιλιακά ελλείμματα και μεσοκοιλιακά τρήματα, σε τρισωμία 18 μεσοκοιλιακά τρήματα και ανωμαλίες των βαλβίδων, σε τρισωμία 13 μεσοκοιλιακά τρήματα, κολποκοιλιακά ελλείμματα, ανωμαλίες των βαλβίδων και στένωση του ισθμού της αορτής ή της ανιούσας αορτής και σε σύνδρομο Turner σοβαρή στένωση όλου του αορτικού τόξου.<sup>42</sup> Χαρακτηριστικό είναι ότι σε όλα τα έμβρυα με χρωμοσωμική ανωμαλία ο ισθμός της αορτής ήταν σημαντικά στενότερος σε σχέση με τα έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο και ότι ο βαθμός της στένωσης ήταν σημαντικά μεγαλύτερος, όσο μεγαλύτερη ήταν η αυχενική διαφάνεια.<sup>43</sup> Σε έμβρυα με τρισωμία 21 και 18, η στένωση του ισθμού της αορτής συνδυάζεται με διάταση της ανιούσας αορτής, που, με τη σειρά της, είναι πιθανό να οδηγεί σε υπεραϊμία των ιστών της κεφαλής και του αυχένα και να

προκαλεί τελικά οίδημα, εκφραζόμενο ως αυξημένη αυχενική διαφάνεια. Καθώς το έμβryo μεγαλώνει, η αύξηση της διαμέτρου του ισθμού της αορτής είναι ταχύτερη από την αύξηση της διαμέτρου της αορτικής βαλβίδας και της ανιούσας αορτής, έτσι ώστε οι αιμοδυναμικές συνέπειες της στένωσης του ισθμού προοδευτικά να υποχωρούν.<sup>43</sup> Είναι γνωστό ότι, καθώς η αντίσταση ενός αγγείου εξαρτάται εκθετικά από τη διάμετρο του αγγείου, μια μικρή αύξηση της διαμέτρου οδηγεί σε μεγάλη πτώση της αντίστασης και έτσι, κλινικά, σε υποχώρηση του οιδήματος του αυχένα. Ο μηχανισμός αυτός πιθανώς εξηγεί την αυτόματη υποχώρηση της αυξημένης αυχενικής διαφάνειας προόδου της ηλικίας κύησης. Για παράδειγμα, αυξημένο υγρό στον αυχένα παρατηρείται στο 70% των εμβρύων με τρισωμία 21 γύρω στις 11 εβδομάδες κύησης, αλλά μόνο στο 30% στις 20 εβδομάδες κύησης.

Ένα αγγείο, του οποίου η μελέτη παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην κατανόηση της σχέσης μεταξύ αυξημένης αυχενικής διαφάνειας και καρδιακής ανεπάρκειας στο έμβryo, είναι ο φλεβικός πόρος (ductus venosus). Αυτό το αγγείο, που αποτελεί συνέχεια της ομφαλικής φλέβας και εκβάλλει στο δεξιό κόλπο της καρδιάς, φαίνεται να διαθέτει λειτουργικό σφιγκτηριακό μηχανισμό και ο ρόλος του είναι να κατευθύνει εκλεκτικά το καλά οξυγονωμένο αίμα της ομφαλικής φλέβας στη στεφανιαία και εγκεφαλική κυκλοφορία του εμβρύου. Η αιματική ροή στο φλεβικό πόρο χαρακτηρίζεται από μεγάλη ταχύτητα και θετική ροή στη συστολική και διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου (κύμα S και D της κυματομορφής του φλεβικού πόρου, αντίστοιχα, εικ. 2), αλλά και στη φάση της συστολής των κόλπων (κύμα A). Σε έμβρυα δευτέρου και τρίτου τριμήνου, η αναστροφή του κύματος A είναι ενδεικτική καρδιακής ανεπάρκειας. Οι Matias et al εξέτασαν τη ροή στο φλεβικό πόρο σε έμβρυα ηλικίας 11–14 εβδομάδων με αυξημένη αυχενική διαφάνεια και διαπίστωσαν απουσία ή αναστροφή του κύματος A (εικ. 2) σε 90,5% των εμβρύων με χρωμοσωμική ανωμαλία και σε 3,1% των εμβρύων με φυσιολογικό καρυότυπο.<sup>44</sup> Τα ανωτέρω ευρήματα υποδεικνύουν ότι ένα σημαντικό ποσοστό των χρωμοσωμικά παθολογικών εμβρύων βρίσκεται σε «καρδιακή ανεπάρκεια» στο τέλος του πρώτου τριμήνου. Σε περιπτώσεις εμβρύων με γνωστή χρωμοσωμική ανωμαλία και αναστροφή του κύματος A, στις οποίες οι γονείς αποφάσισαν να συνεχίσουν την εγκυμοσύνη, βρέθηκε ότι τόσο η αυχενική διαφάνεια όσο και το παθολογικό κύμα A επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα στο δεύτερο τρίμηνο. Επιπλέον, σε μια άλλη μελέτη 142 χρωμοσωμικά φυσιολογικών εμβρύων με αυξημένη αυχενική διαφάνεια, τα 7 από τα 11 έμβρυα (63%) με



**Εικόνα 2.** Άνω τμήμα: Φυσιολογική κυματομορφή φλεβικού πόρου με θετική ροή στο τέλος της διαστολής. Κάτω τμήμα: Κυματομορφή φλεβικού πόρου με αναστροφή ροής στο τέλος της διαστολής.

απουσία ή αναστροφή της ροής στο φλεβικό πόρο είχαν μείζονες καρδιακές ανωμαλίες.<sup>45</sup> Οι Leiva et al μελέτησαν προοδευτικά την καρδιακή λειτουργία σε 48 φυσιολογικά έμβρυα από την 6η έως τη 12η εβδομάδα κύησης και παρατήρησαν ότι ο χρόνος ισομετρικής συστολής (δηλαδή ο χρόνος μεταξύ του τέλους της πλήρωσης με αίμα των κοιλιών και της αρχής της εξώθησης αίματος από τις κοιλίες) σταδιακά μειώνεται, ώστε στο τέλος της 12ης εβδομάδας να είναι μη μετρήσιμος.<sup>46</sup> Οι συγγραφείς ερμηνεύουν το εύρημά τους ως ένδειξη αυξημένου καρδιακού μεταφορτίου στη μεταβατική αυτή περίοδο της εγκυμοσύνης, κατά την οποία η ανώριμη εμβρυϊκή καρδιά παρουσιάζει περιορισμένη διατατότητα (compliance). Αυτά τα ευρήματα ενισχύουν την άποψη ότι στο τέλος του πρώτου τριμήνου η καρδιά του εμβρύου λειτουργεί στα όρια των δυνατοτήτων της, λόγω ανωριμότητας του μυοκαρδίου, αυξημένης πλακουντιακής αντίστασης και αδυναμίας των νεφρών να εξισορροπήσουν την κατακράτηση υγρών με αυξημένη διούρηση.

Αυξημένη αυχενική διαφάνεια εμφανίζουν περίπου 40% των εμβρύων με διαφραγματοκλήη. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι αυξημένη αυχενική διαφάνεια έχει το 80% των εμβρύων που πεθαίνουν στη νεογνική ηλικία από πνευμονική υποπλασία, ενώ μόνο το 20% των επιζώντων.<sup>39</sup> Στην περίπτωση αυτή, η αυξημένη αυχενική διαφάνεια οφείλεται ίσως σε μετατόπιση του μεσοθωρακίου και διακοπή της φυσιολογικής

φλεβικής ροής λόγω της παρουσίας ενδοκοιλιακών σπλάχνων στη θωρακική κοιλότητα. Είναι πιθανόν ότι σε έμβρυα με αυξημένη αυχενική διαφάνεια, ο εγκολεασμός των σπλάχνων γίνεται νωρίς στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και προκαλεί, λόγω πίεσης, πνευμονική υποπλασία, εξηγώντας έτσι γιατί τα έμβρυα αυτά έχουν χειρότερη πρόγνωση. Μια εναλλακτική υπόθεση είναι ότι ο εγκολεασμός των σπλάχνων υφίσταται σε όλα τα έμβρυα με διαφραγματοκλήη στις 11–14 εβδομάδες, αλλά αυξημένη αυχενική διαφάνεια παρατηρείται μόνο στα έμβρυα στα οποία η συμπίεση των πνευμόνων είναι τόσο σοβαρή, ώστε να οδηγεί σε πνευμονική υποπλασία. Αυξημένη ενδοθωρακική πίεση είναι ο πιθανός μηχανισμός και σε ένα μεγάλο εύρος σκελετικών δυσπλασιών που συνδυάζονται με στενή, υποπλαστική θωρακική κοιλότητα (πίν. 2). Πάντως, σε ορισμένα από αυτά τα σύνδρομα, όπως π.χ. στη θανατηφόρο ατελή οστεογένεση τύπου II (osteogenesis imperfecta type II), ένας άλλος πιθανός μηχανισμός αυξημένης αυχενικής διαφάνειας είναι η αλλοίωση της σύστασης της εξωκυττάριας ουσίας.<sup>39</sup>

Η εξωκυττάρια ουσία αποτελείται βασικά από βλεννοπρωτεΐνες, βλεννοπολυσακχαρίτες και ίνες κολλαγόνου. Το κολλαγόνο είναι πρωτεΐνη με δομή τριπλής έλικας, που παράγεται από τους ινοβλάστες. Τα κύτταρα συνδέονται μεταξύ τους και με άλλες πρωτεΐνες, όπως η φιμπρονεκτίνη και η λαμινίνη. Πολλές από τις πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας είναι κωδικοποιημένες στα χρωμοσώματα 21, 18 και 13. Ανοσοϊστοχημικές μέθοδοι με χρήση αντιγόνων για κολλαγόνο τύπου I–VI, λαμινίνη και φιμπρονεκτίνη στο δέρμα εμβρύων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες έδειξαν αλλοιώσεις στη σύσταση της εξωκυττάριας ουσίας, που πιθανόν να είναι αποτέλεσμα αυξημένης ποσότητας ορισμένων γονιδίων.<sup>47</sup> Αυξημένη έκφραση γονιδίων του χρωμοσώματος 21 θεωρείται ως η πιθανότερη εξήγηση των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών της τρισωμίας 21. Έτσι, η αυξημένη έκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη πρόδρομο του αμυλοειδούς οδηγεί σε αυξημένη εναπόθεση αμυλοειδούς στον εγκέφαλο και σύνδρομο Alzheimer. Το μόριο του κολλαγόνου τύπου VI αποτελείται από τρεις πολυπεπτιδικές αλυσίδες, α1, α2 και α3. Στο δέρμα του αυχένα εμβρύων με τρισωμία 21, ο λόγος της έκφρασης του γονιδίου *COL6A1* (που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 21) προς το *COL6A3* (που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2) είναι διπλάσιος από το φυσιολογικό.<sup>47</sup> Είναι, λοιπόν, πολύ πιθανό ότι η σύνθεση και συνεπώς οι μοριακές ιδιότητες του κολλαγόνου τύπου VI είναι αλλοιωμένες σε έμβρυα με τρισωμία 21 και ότι αυτό οδηγεί σε συγκέντρωση υγρού και υποδόριο οίδημα. Το κολλαγόνο τύπου VI σχηματίζει δεσμούς με το υαλουρονικό οξύ



(έναν πολυσακχαρίτη μεγάλου μοριακού βάρους), που κατακρατεί μεγάλες ποσότητες υγρού στον εξωκυττάριο χώρο. Ανοσοϊστοχημικές μελέτες έχουν δείξει ότι σε έμβρυα με τρισωμία 21 το υαλουρονικό οξύ είναι σημαντικά αυξημένο στο δέρμα του αυχένα, ενώ σε έμβρυα με τρισωμία 18, 13 ή σύνδρομο Turner η ποσότητά του είναι φυσιολογική. Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός με τον οποίο μπορεί να συνδέεται η αλλοίωση της σύστασης του κολλαγόνου τύπου VI με την αυξημένη αυχενική διαφάνεια είναι η διαταραχή της δομής ή της λειτουργίας των ιστών της καρδιάς. Για παράδειγμα, το κολποκοιλιακό έλλειμμα, μια πολύ συχνή καρδιακή ανωμαλία στην τρισωμία 21, είναι το αποτέλεσμα αποτυχημένης ένωσης των ενδοκαρδιακών διογκωμάτων, η οποία πιθανόν να οφείλεται στην αυξημένη συγκολλητικότητα των ινοβλαστών. Επιπλέον, η αλλοιωμένη σύσταση της εξωκυττάριας ουσίας αποτελεί ίσως το μηχανισμό που ευθύνεται για την αυξημένη αυχενική διαφάνεια σε πλειάδα γενετικών συνδρόμων, τα οποία συνοδεύονται από διαταραχή στο μεταβολισμό του κολλαγόνου (όπως η αχονδρογένεση τύπου II, η ατελής οστεογένεση τύπου II και το σύνδρομο Nance-Sweeney), διαταραχή στους υποδοχείς του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (fibroblast growth factor), όπως η αχονδροπλασία και ο θανατοφόρος νανισμός (thanatophoric dwarfism), ή διαταραχή στο μεταβολισμό των υπεροξεισωματίων (όπως το σύνδρομο Zellweger).

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός, που έχει ενοχοποιηθεί για την αυξημένη αυχενική διαφάνεια σε έμβρυα με σύνδρομο Turner (45XO), είναι η υποπλασία των λεμφικών αγγείων. Σε φυσιολογικά έμβρυα, τα λεμφικά αγγεία σχηματίζονται αρχικά από το τοίχωμα των φλεβών, αλλά στη συνέχεια η σύνδεση με τις φλέβες εξαφανίζεται και δημιουργείται το ανεξάρτητο λεμφικό δίκτυο, με εξαίρεση τους σφαγιτιδικούς λεμφικούς σάκους, που παροχετεύουν τη λέμφο στο φλεβικό σύστημα. Σε έμβρυα με αυξημένη αυχενική διαφάνεια, ένας πιθανός μηχανισμός είναι η καθυστερημένη ένωση των λεμφικών αγγείων με το φλεβικό σύστημα ή η πρωτογενής ανώμαλη διόγκωση και ο πολλαπλασιασμός τους, που εμποδίζει την ομαλή ροή λέμφου προς τις φλέβες. Μελέτη, με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους, της κατανομής των λεμφικών αγγείων στο δέρμα του αυχένα εμβρύων με σύνδρομο Turner, επιβεβαίωσε υποπλασία των αγγείων αυτών σε σύγκριση με έμβρυα με τρισωμία 21, 18, 13 και έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο.<sup>48</sup>

## 7. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ

Ενώ αρχικά το υπερηχογράφημα του πρώτου τριμήνου χρησιμοποιήθηκε μόνο για την ακριβή χρονολόγηση της

κύησης και την ανίχνευση καρδιακής λειτουργίας, τα τελευταία δέκα χρόνια η τεχνολογική πρόοδος επέτρεψε τη μελέτη της ανατομίας του εμβρύου στο πρώτο τρίμηνο και τη διάγνωση συγγενών ανωμαλιών.

Η εμβρυϊκή περίοδος και ιδιαίτερα η πρώιμη (4–9 εβδομάδες) είναι ιδιαίτερα σημαντική, αφού όλα τα συστήματα σχηματίζονται και ξεκινούν να αναπτύσσονται στις πρώτες εβδομάδες της εγκυμοσύνης και, ανάλογα, και οι περισσότερες συγγενείς ανωμαλίες εμφανίζονται κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Υπερηχογραφικές μελέτες<sup>49–52</sup> με διακολπικό υπερηχογράφημα στις 4–12 εβδομάδες περιγράφουν το κύημα ως εξής: ο σάκος της κύησης είναι ορατός από τις 4 εβδομάδες και 3 ημέρες. Ο λεκιθικός ασκός (yolk sac) εμφανίζεται στις 5 εβδομάδες και είναι πάντα παρών στις 5 εβδομάδες και 4 ημέρες. Ο εμβρυϊκός πόλος είναι ορατός δίπλα στο λεκιθικό ασκό και η καρδιακή λειτουργία μπορεί να είναι εμφανής. Στο τέλος της 5ης εβδομάδας, η καρδιακή συχνότητα είναι περίπου 100 παλμοί/min. Την 6η εβδομάδα, το κεφαλουραίο μήκος του εμβρύου (CRL) είναι 4–8 mm. Ο εμβρυϊκός πόλος, ο λεκιθικός ασκός και η καρδιακή λειτουργία είναι πάντα ορατά και η αμνιακή κοιλότητα μπορεί να διαγράφεται σαν μια λεπτή μεμβράνη γύρω από το έμβρυο. Στο τέλος της εβδομάδας αυτής, η κοιλότητα του ρομβοεγκεφάλου (ρομβοειδής εγκέφαλος, rhombencephalon) εμφανίζεται ως μια μικρή υποπχογενής περιοχή στο κεφαλικό άκρο του εμβρύου. Την 7η εβδομάδα, το κεφαλουραίο μήκος είναι 9–14 mm και η καρδιακή συχνότητα αυξάνεται από 130–160 παλμούς/min. Στο κεφαλικό άκρο του εμβρύου εμφανίζονται υποπχογενείς περιοχές στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Είναι οι κοιλότητες του ρομβοεγκεφάλου (μελλοντικά, γέφυρα και παρεγκεφαλίδα), του μεσεγκεφάλου (mesencephalon· μελλοντικά, περιοχή των εγκεφαλικών πυρήνων), του διεγκεφάλου (diencephalon· μελλοντικά, 3η κοιλία, θάλαμος και υποθάλαμος) και των πλαγίων κοιλιών. Ο ομφάλιος λώρος είναι βραχύς και στην είσοδό του στην κοιλία φαίνεται διευρυσμένος και υπερπχογενής. Αυτό είναι το πρώτο σημείο εγκολεασμού του εντέρου στον ομφάλιο λώρο. Τα άκρα αρχίζουν να εμφανίζονται ως βραχείες προεξοχές. Την 8η εβδομάδα, το κεφαλουραίο μήκος είναι 15–22 mm, οι εγκεφαλικές κοιλότητες (εγκεφαλικά κυστίδια) μεγαλώνουν, τα ημισφαίρια διευρύνονται και τα χοριοειδή πλέγματα γίνονται ορατά ως μικρές υπερπχογενείς περιοχές. Η καρδιακή συχνότητα είναι περίπου 160 παλμοί/min και η καρδιά καταλαμβάνει περισσότερο από το 50% της θωρακικής κοιλότητας. Ενίστε, είναι ορατή η διαίρεση σε κόλπους και κοιλίες. Την 9η εβδομάδα, το κεφαλουραίο μήκος είναι 23–31 mm, το σώμα λαμβάνει ελλειψοειδές σχήμα, το κεφάλι είναι

άνισα μεγάλο σε σχέση με το σώμα και τα πέλματα εφάπτονται στη μέση γραμμή. Τα χοριοειδή πλέγματα είναι εμφανή και καταλαμβάνουν το μεγαλύτερο μέρος των πλαγίων κοιλιών. Ο εγκεφαλικός φλοιός είναι λεπτός και υποποχογενής. Τα παρεγκεφαλιδικά ημισφαίρια αρχίζουν να διακρίνονται αυτή την εβδομάδα. Από το τέλος της 8ης εβδομάδας το έντερο εγκολεάζεται στην ομφαλίδα και φαίνεται υπερηχογραφικά ως μια μεγάλη υπερηχογενής μάζα. Το στομάχι απεικονίζεται πριν από τη 10η εβδομάδα στο 75% των περιπτώσεων.

Στην όψιμη εμβρυϊκή περίοδο (10η και 11η εβδομάδα) το κεφαλουραίο μήκος είναι 32–54 mm. Το έμβρυο παίρνει περισσότερο ανθρώπινο σχήμα και το σώμα μεγαλώνει σε μήκος, παρόλο που το κεφάλι είναι ακόμη άνισα μεγάλο, με προτεταμένο μέτωπο και ευθύ ινίο. Την περίοδο αυτή αρχίζουν να σχηματίζονται τα οστά του κρανίου. Η οστεοποίηση αρχίζει από το ινιακό οστό στις 11 εβδομάδες περίπου. Ο εγκεφαλικός φλοιός έχει πάχος περί το 1 mm στο τέλος του πρώτου τριμήνου. Οι πλάγιες κοιλίες γεμίζουν το πρόσθιο μέρος της κεφαλής και καλύπτουν το διεγκέφαλο. Ο μεσεγκέφαλος μετατοπίζεται στο κέντρο του εγκεφάλου, η 3η κοιλία, μετά από παροδική διεύρυνση, σμικρύνεται και τα παρεγκεφαλιδικά ημισφαίρια ενώνονται στο μέσο στις 11–12 εβδομάδες. Η έναρξη της οστεοποίησης της σπονδυλικής στήλης γίνεται στο τέλος του πρώτου τριμήνου. Η καρδιακή συχνότητα αρχίζει να μειώνεται στους 165 παλμούς/μίν περίπου στο τέλος της 11ης εβδομάδας. Τη 10η εβδομάδα διακρίνεται η κίνηση των κολποκοιλιακών βαλβίδων και το κολποκοιλιακό διάφραγμα και στο τέλος της 11ης εβδομάδας διακρίνονται όλοι οι καρδιακοί σχηματισμοί. Ο μέγιστος εγκολεασμός του εντέρου απεικονίζεται στην αρχή της 10ης εβδομάδας και η επιστροφή του εντέρου στην κοιλιακή κοιλότητα αρχίζει στις 10 εβδομάδες και 4 ημέρες και ολοκληρώνεται στις 11 εβδομάδες και 5 ημέρες. Το στομάχι φαίνεται σε όλα τα έμβρυα πριν από το τέλος της 11ης εβδομάδας.

## 8. ΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΣΤΙΣ 11–14 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

Μελέτες σε έγκυες υψηλού και χαμηλού κινδύνου έδειξαν ότι το υπερηχογράφημα στις 11–14 εβδομάδες προσφέρει τη δυνατότητα πρώιμης διάγνωσης για πλειάδα συγγενών ανωμαλιών.<sup>21,33,53,54</sup> Οι Economides και Braithwaite εξέτασαν 1.632 έμβρυα στις 12–13 εβδομάδες κύησης και βρήκαν ότι η ευαισθησία του υπερηχογραφήματος πρώτου τριμήνου για διάγνωση συγγενών ανωμαλιών είναι 50%, ενώ σε συνδυασμό με

υπερηχογράφημα στις 20 εβδομάδες διέγνωσαν συνολικά 82% των ανωμαλιών σε αυτόν τον πληθυσμό χαμηλού κινδύνου.

### 8.1. Ακρανία/ανεγκεφαλία (acrania/anencephaly)

Η διάγνωση της ανεγκεφαλίας στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο βασίζεται στην έλλειψη κρανίου και εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η έλλειψη κρανίου οδηγεί σε προοδευτική εκφύλιση και καταστροφή της εγκεφαλικής ουσίας, ενώ σε υπερηχογραφικές μελέτες διαπιστώθηκε ότι το ίδιο συμβαίνει και στα ανθρώπινα έμβρυα, ώστε η ακρανία να εξελίσσεται σε εξεγκεφαλία (exencephaly) και τελικά σε ανεγκεφαλία.<sup>38,55</sup> Έτσι, στο πρώτο τρίμηνο, το παθολογικό εύρημα είναι η έλλειψη του κρανίου (ακρανία), ενώ ο εγκέφαλος μπορεί να εμφανίζεται φυσιολογικός ή σε διάφορα στάδια εκφύλισης και καταστροφής.

Σε μια πολυκεντρική μελέτη διαλογής πληθυσμού εξετάστηκαν περίπου 54.000 έμβρυα στο πρώτο τρίμηνο και βρέθηκαν 47 ανεγκέφαλα έμβρυα, 3 από τα οποία σε δίδυμες κύσεις.<sup>56</sup> Στην πρώτη φάση της μελέτης, ανεγκεφαλία διαγνώστηκε σωστά στο πρώτο τρίμηνο σε 23 από τα 31 περιστατικά (74%). Στη δεύτερη φάση, αφού οι υπερηχογραφιστές ενημερώθηκαν για τη διαφορετική υπερηχογραφική εικόνα της ανεγκεφαλίας στο πρώτο σε σχέση με το δεύτερο τρίμηνο, και τα 16 περιστατικά ανεγκεφαλίας διαγνώστηκαν σωστά στο πρώτο τρίμηνο.

### 8.2. Ολοπροσεγκεφαλία (holoprosencephaly)

Η σπάνια αλλά πολύ σοβαρή αυτή κατάσταση αντιπροσωπεύει ένα φάσμα ανωμαλιών στη διαίρεση του προσεγκεφάλου (προσθίου εγκεφάλου, prosencephalon). Διακρίνονται 3 τύποι (άλοβος, ημίλοβος και λοβώδης), ανάλογα με τη βαρύτητα της βλάβης. Υπάρχει στενή συσχέτιση με χρωμοσωμικές (τρισωμία 18 και 13) και ανατομικές ανωμαλίες (ιδιαίτερα στο πρόσωπο). Η διάγνωση της αλόβου ολοπροσεγκεφαλίας έχει ανακοινηθεί σε έμβρυα του πρώτου τριμήνου (από τις 10 εβδομάδες) και βασίζεται στην απεικόνιση μονής κοιλίας με ένωση των θαλάμων.<sup>38,55</sup> Οι Snidjers et al δημοσίευσαν τα υπερηχογραφικά ευρήματα σε 46 έμβρυα με τρισωμία 13 στις 10–14 εβδομάδες, τα οποία περιελάμβαναν αυξημένη αυχενική διαφάνεια (76% των περιπτώσεων), ταχυκαρδία (64%), ολοπροσεγκεφαλία (24%) και εξόμφαλο (10%).<sup>27</sup> Σε δύο μελέτες διαλογής πληθυσμού για ανατομικές ανωμαλίες με υπερηχογράφημα στο πρώτο τρίμηνο, σε 1.632 και 3.991 έγκυες, αντίστοιχα,

διαπιστώθηκε από ένα περιστατικό αλόβου ολοπροσεγκεφαλίας σε κάθε μελέτη.<sup>33,53</sup> Η διάγνωση έγινε σωστά στο πρώτο τρίμηνο στην πρώτη μελέτη, αλλά όχι στη δεύτερη.

### 8.3. Δισχιδής ράχη (spina bifida)

Η σχετικά συχνή αυτή συγγενής ανωμαλία οφείλεται σε αποτυχία σύγκλεισης του νευρικού σωλήνα, που φυσιολογικά συμβαίνει την 6η εβδομάδα, ενώ η οστεοποίηση της σπονδυλικής στήλης αρχίζει τη 10η εβδομάδα της κύησης. Οι Braithwaite et al ανακοίνωσαν ότι, με συνδυασμό διακοιλιακού και διακολπικού υπερηχογραφήματος, εξέτασαν επιτυχώς τους σπονδύλους και το δέρμα που καλύπτει τη σπονδυλική στήλη στις 12–13 εβδομάδες.<sup>57</sup>

Η παρατήρηση ότι η δισχιδής ράχη συνοδεύεται στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων από ευρήματα στην παρεγκεφαλίδα (σημείο μπανάνας, banana sign) και στο σχήμα του κρανίου (σημείο λεμονιού, lemon sign), καθιέρωσε το υπερηχογράφημα ως βασική εξέταση για τη διάγνωση της δισχιδούς ράχης, αντικαθιστώντας την αμνιοκέντηση. Η διάγνωση της ανωμαλίας αυτής έχει ανακοινωθεί στο πρώτο τρίμηνο από τις 10 εβδομάδες.<sup>38,55</sup> Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τα δύο διαγνωστικά σημεία του δευτέρου τριμήνου είναι παρόντα ήδη από το πρώτο τρίμηνο, τουλάχιστον σε ορισμένες περιπτώσεις δισχιδούς ράχης. Σε μια μελέτη διαλογής πληθυσμού για ανατομικές ανωμαλίες στις 11–14 εβδομάδες, 5 από τα 6 περιστατικά διαγνώστηκαν επιτυχώς στο πρώτο τρίμηνο.<sup>33</sup> Ωστόσο, σε δύο άλλες ανάλογες μελέτες, το υπερηχογράφημα στο πρώτο τρίμηνο απέτυχε να διαγνώσει δύο συνολικά περιστατικά (από ένα σε κάθε μελέτη).<sup>21,53</sup>

### 8.4. Καρδιακές ανωμαλίες

Οι συγγενείς καρδιοπάθειες είναι οι συχνότερες συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες και η συχνότητά τους στη γέννηση ανέρχεται σε 5–10:1000. Από αυτές, οι μισές περίπου είναι ασυμπτωματικές (ελάσσονες) και οι άλλες μισές είναι θανατηφόρες ή χρειάζονται χειρουργική αντιμετώπιση (μείζονες). Επιτυχής εξέταση των τεσσάρων κοιλοτήτων της καρδιάς (4-chamber view) είναι δυνατή στο υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου.<sup>58</sup> Πολλές συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων έχουν διαγνωστεί επιτυχώς στο πρώτο τρίμηνο, όπως κολποκοιλιακό έλλειμμα, έλλειμμα διακοιλιακού διαφράγματος, τετραλογία Fallot, έκτοπη καρδιά, παραμονή αρχέγονου αρτηριακού κορμού, δεξιοκαρδία, σύνδρομο Uhl και μονήρης κοιλία.<sup>38,55,59</sup> Σε πολλά από αυτά τα έμβρυα η αυχενική διαφάνεια ήταν αυξημένη. Σε μια μελέτη διαλογής πληθυσμού υψηλού κινδύνου

με υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου, οι Gembruch et al διέγνωσαν 9 από τα 10 έμβρυα με συγγενή καρδιακή ανωμαλία.<sup>58</sup> Η αυχενική διαφάνεια ήταν αυξημένη στις 8 από τις 10 περιπτώσεις.<sup>58</sup>

### 8.5. Εξόμφαλος (exomphalos)

Είναι μια σχετικά συχνή συγγενής ανωμαλία και η υπερηχογραφική διάγνωση βασίζεται στην απεικόνιση χάσματος στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα, από το οποίο προβάλλει σάκος που περιέχει ενδοκοιλιακά σπλάχνα, ενώ η ομφαλίδα εισέρχεται στην κορυφή του σάκου. Μπορεί να συνδυάζεται με άλλες ανατομικές και χρωμοσωμικές ανωμαλίες, συνήθως τρισωμία 18. Όπως προαναφέρθηκε, ο εγκολεασμός του εντέρου είναι φυσιολογικό εύρημα μέχρι τις 11 εβδομάδες, αν όμως το έντερο δεν επιστρέψει στην κοιλιακή κοιλότητα μέχρι το τέλος της 11ης εβδομάδας, πρόκειται για εξόμφαλο. Η παρουσία ήπατος στο σάκο αποτελεί πάντα παθολογικό εύρημα. Η διάγνωση του εξομφάλου έχει ανακοινωθεί σε αρκετά περιστατικά στο πρώτο τρίμηνο και, συγκεκριμένα, από τις 11 εβδομάδες για εξόμφαλο που περιέχει ήπαρ.<sup>38,55</sup>

Οι Van Zalen-Sprock et al δημοσίευσαν τα ευρήματά τους σε 14 περιστατικά με εξόμφαλο στις 11–14 εβδομάδες.<sup>60</sup> Η αυχενική διαφάνεια ήταν αυξημένη σε 8 περιπτώσεις και οι 7 από αυτές είχαν χρωμοσωμική ανωμαλία, κυρίως τρισωμία 18. Το περιεχόμενο του εξομφάλου ήταν μόνο έντερο στα έμβρυα με χρωμοσωμική ανωμαλία, ενώ στα έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο συχνά συνυπήρχε ήπαρ.

Σε μια μελέτη διαλογής πληθυσμού υψηλού κινδύνου για συγγενείς ανωμαλίες και σε δύο μελέτες πληθυσμού χαμηλού κινδύνου υπήρχαν συνολικά 6 περιπτώσεις εξομφάλου και όλες διαγνώστηκαν στο πρώτο τρίμηνο.<sup>21,53,54</sup> Σε μια άλλη μελέτη διαλογής με υπερηχογράφημα στις 11–14 εβδομάδες εξετάστηκαν 15.726 έμβρυα και βρέθηκαν 18 περιπτώσεις εξομφάλου.<sup>61</sup> Ο καρυότυπος ήταν φυσιολογικός σε επτά περιπτώσεις και στις άλλες υπήρχε τρισωμία 18, 13 ή τριπλοειδία. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η συχνότητα του εξομφάλου είναι αυξημένη στο πρώτο τρίμηνο, λόγω ισχυρής συσχέτισης με θανατηφόρες χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

### 8.6. Γαστρόσχιση (gastroschisis)

Είναι περίπου εξίσου συχνή στη γέννηση όσο και ο εξόμφαλος. Ο εγκολεασμός του εντέρου στη γαστρόσχιση γίνεται μέσω ενός πολύ μικρού ελλείμματος του κοιλιακού τοιχώματος, συνήθως δεξιά από την είσοδο του ομφαλίου λώρου στην κοιλία. Η προγεννητική διά-

γνωση βασίζεται στην απεικόνιση φυσιολογικής ομφαλίδας και ελίκων εντέρου που επιπλέουν ελεύθερα στο αμνιακό υγρό. Η γαστρώση σπάνια συσχετίζεται με χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Η διάγνωσή της έχει ανακοινωθεί στο πρώτο τρίμηνο, από τις 12 εβδομάδες.<sup>38,55</sup>

### 8.7. Μεγακύστη (megacystis)

Η ουροδόχος κύστη είναι πάντα ορατή σε έμβρυα μεγαλύτερα από 67 mm και σε περίπου 90% των εμβρύων μήκους 38–67 mm.<sup>38,62</sup> Σε ηλικία κύησης 11–14 εβδομάδων, η διάμετρος της δεν υπερβαίνει φυσιολογικά τα 6 mm.<sup>38,62</sup> Διατεταμένη ουροδόχος κύστη στο πρώτο τρίμηνο έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία σε έμβρυα με αποφρακτική ουροπάθεια (συνήθως λόγω απόφραξης ή ατρυσίας της ουρήθρας), σοβαρή νεφρική βλάβη και ατροφικά κοιλιακά τοιχώματα (prune belly syndrome).<sup>38,55</sup>

Σε μια μελέτη διαλογής πληθυσμού υψηλού κινδύνου για συγγενείς ανωμαλίες, στις 10–13 εβδομάδες εξετάστηκαν 622 έγκυες και βρέθηκαν δύο περιστατικά μεγακύστης λόγω απόφραξης της ουρήθρας, τα οποία διαγνώστηκαν στο πρώτο τρίμηνο.<sup>54</sup> Σε μια άλλη μελέτη διαλογής πληθυσμού για χρωμοσωμικές ανωμαλίες με

υπερηχογράφημα στις 11–14 εβδομάδες, εξετάστηκαν 24.492 έμβρυα.<sup>62</sup> Μεγακύστη διαγνώστηκε σε 15 έμβρυα (περίπου 1:600) και η διάμετρος της κύστης ήταν 8–32 mm. Η ομάδα με ήπιου και μέτριου βαθμού διάταση της κύστης (8–12 mm) είχε καλή πρόγνωση και στην πλειοψηφία των εμβρύων η κύστη επανήλθε προοδευτικά στο φυσιολογικό μέγεθος, χωρίς να επηρεαστεί η νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, στην ομάδα αυτή υπήρχαν τρία περιστατικά με παθολογικό καρυότυπο. Τα έμβρυα με σοβαρή διάταση της κύστης (>17 mm) είχαν κακή πρόγνωση και η μεγακύστη εξελίχθηκε σε αποφρακτική ουροπάθεια και νεφρική δυσπλασία.<sup>62</sup>

Άλλες σπάνιες συγγενείς ανωμαλίες, που η διάγνωσή τους έχει ανακοινωθεί υπερηχογραφικά στο πρώτο τρίμηνο, είναι εγκεφαλοκήλη, σύνδρομο Meckel-Gruber, υδροκέφαλος, ανωμαλία τύπου Dandy-Walker, υδρανεγκεφαλία, ινιεγκεφαλία (iniencephaly), πολυκυστικοί νεφροί παιδικού τύπου (infantile polycystic kidneys), πολυκυστική δυσπλαστική νόσος των νεφρών (multicystic dysplastic kidneys), σειρνομέλια (sirenomelia, caudal regression syndrome), ανωμαλία του προσθίου κοιλιακού τοιχώματος (body stalk anomaly) και σκελετικά σύνδρομα (ατελής οστεογένεση, αχονδρογένεση, φωκομέλια, πίν. 2).<sup>38,55</sup>

## ABSTRACT

### The 11–14 week scan

A.P. SOUKA

*Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, Denmark Hill, London, UK*

*Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(5):463–476*

The 11–14 week scan offers the opportunity for early assessment of risk of chromosomal abnormality by measuring nuchal translucency and enables the early diagnosis of major structural defects. The nuchal translucency measurement is a sensitive and accurate method of screening for chromosomal abnormalities. The sensitivity of the test for trisomy 21 is about 80% for a 5% screen positive rate. It is likely that the sensitivity can increase to about 90% for the same screen positive rate by adding the measurement of maternal serum hCG and PAPP-A. Increased nuchal translucency is also associated with other chromosomal abnormalities and the sensitivity is 75% for trisomy 18, 72% for trisomy 13 and 87% for Turner syndrome for a screen positive rate of 5%. Fetuses with increased nuchal translucency have a higher rate of intrauterine death and are at increased risk for heart defects, other structural anomalies and genetic syndromes. Using a nuchal translucency measurement above the 95th centile as a screening test for congenital heart defects achieves a sensitivity of about 55%. The etiology of increased nuchal translucency is complex. Possible factors include heart abnormalities in combination with the unique first trimester hemodynamics, thoracic compression, impaired venous return, reduced fetal movements, abnormal lymphatic development and altered composition of collagen. A wide spectrum of structural defects has been diagnosed by ultrasound in the first trimester and some of these are associated with increased nuchal translucency. Screening studies for diagnosis of structural anomalies in the first trimester in low risk antenatal populations by ultrasound at 11–14 weeks have shown a detection rate of 50% for major abnormalities.

**Key words:** Chromosomal abnormalities, Nuchal translucency, First trimester

## Βιβλιογραφία

- LANGDON DOWN J. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital, 1866*, 3:259–262
- SHUTTLEWORTH GE. Mongolian imbecility. *Br Med J* 1909, 2:661–665
- ANTONARAKIS SE, LEWI JG, ADELSBERGER PA, PETERSON MB, SCHINZEL AA, COHEN MM ET AL. Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms. *N Engl J Med* 1991, 324:872–876
- WALD NJ. Biochemical detection of neural tube defects and Down's syndrome. In: Chamberlain G (ed) *Turnbull's Obstetrics*. Churchill Livingstone, 1995:200–209
- SNIDJERS RJM, NICOLAIDES KH. Assessment of risks. In: *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. Canforth, UK, Parthenon Publ, 1996:109–113
- HOOK EB, LINDSJO A. Down syndrome in livebirths by single year maternal age interval in a Swedish study: comparison with results from a New York State study. *Am J Hum Genet* 1978, 30:19–27
- SNIDJERS RJM, SUNDBERG K, HOLZGREVE W, HENRY G, NICOLAIDES KH. Maternal age and gestational age specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999, 13:167–170
- NICOLAIDES KH, AZAR G, BYRNE D, MANSUR C, MARKS K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in the first trimester of pregnancy. *Br Med J* 1992, 304:867–889
- PANDYA PP, KONDYLIOU A, HILBERT L, SNIDJERS RJM, NICOLAIDES KH. Chromosomal defects and outcome in 1,015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995, 5:15–19
- BRAMBATI B, CISLAGHI C, TULUI L, ALBERTI E, AMIDANI A, COLOMBO U ET AL. First-trimester Down's syndrome screening using nuchal translucency: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995, 5:9–14
- COMAS C, MARTINEZ JM, OJUEL J, CASALS E, PUERTO B, BORREL A, FORTUNY A ET AL. First-trimester nuchal edema as a marker of aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995, 5:26–29
- SZABO J, GELLEN J, SZEMERE G. First-trimester ultrasound screening for fetal aneuploidies in women over 35 and under 35 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995, 5:161–163
- PANDYA PP, GOLDBERG H, WALTON B, RIDDLE A, SHELLEY S, SNIDJERS RJM ET AL. The implementation of first-trimester scanning at 10–13 weeks' gestation and the measurement of fetal nuchal translucency thickness in two maternity units. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995, 5:20–25
- BEWLEY S, ROBERTS LJ, MAKINSON M, RODECK C. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population. II. *Br J Obstet Gynaecol* 1995, 102:386–388
- KORNMAN LH, MORSSINK LP, BEEKHUIS JR, DE WOLF 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
- ZIMMERMAN R, HUCHA A, SALVODELLI G, BINKERT F, ACHERMAN J, GRUDZINSKAS JG. Serum parameters and nuchal translucency in first trimester screening for fetal chromosomal abnormalities. *Br J Obstet Gynaecol* 1996, 103:1009–1014
- TAIPALE P, HIILESMAA V, SALONEN R, YLOSTALO P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med* 1997, 337:1654–1658
- THILAGANATHAN B, SLACK A, WATHEN NC. Effect of first-trimester nuchal translucency on second-trimester maternal serum biochemical screening for Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997, 10:261–264
- ORLANDI F, DAMIANI G, HALLAHAN TW, KRANTZ DA, MACRI JN. First-trimester screening for fetal aneuploidy: Biochemistry and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997, 10:381–386
- HAFNER E, SCHUCHTER K, LIEBHART E, PHILIPP K. Results of routine fetal nuchal translucency measurements at 10–13 weeks in 4,233 unselected pregnant women. *Prenat Diagn* 1998, 18:29–34
- PAJKRT E, VAN LITH JMM, MOL BWL, BLEKER OP, BILARDO CM. Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a general obstetric population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998, 12:163–169
- THEODOROPOULOS P, LOLIS D, PAPAGEORGIOU C, PAPAIOANNOU S, PLACHOURAS N, MAKRYDIMAS G. Evaluation of first-trimester screening by fetal nuchal translucency and maternal age. *Prenat Diagn* 1998, 18:133–137
- ECONOMIDES DL, WHITLOW BJ, KADIR R, LAZANAKIS M, VERDIN SM. First trimester sonographic detection of chromosomal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1998, 105:58–62
- SCHWARZLER P, CARVALHO JS, SENAT MV, MASROOR T, CAMPBELL S, VILLE Y. Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10–14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1999, 106:1029–1034
- SNIDJERS 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, 351:343–346
- SHERROD C, SEBIRE NJ, SOARES W, SNIDJERS RJM, NICOLAIDES KH. Prenatal diagnosis of trisomy 18 at the 10–14 week ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997, 10:387–390
- SNIDJERS RJM, SEBIRE NJ, NAYAR R, SOUKA A, NICOLAIDES KH. Increased nuchal translucency in trisomy 13 fetuses at 10–14 weeks of gestation. *Am J Med Genet* 1999, 86:205–207
- NOBLE PL, WALLACE EM, SNIDJERS RJM, GROOME NP, NICOLAIDES KH. Maternal serum inhibin-A and free beta-hCG concentrations in trisomy 21 pregnancies at 10–14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997, 104:367–371
- BRAMBATI B, TULUI L, BONACCHI I, SHRIMANKER K, SUZUKI Y, GRUDZINSKAS JG. Serum PAPP-A and free beta hCG are first-trimester screening markers for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1994, 14:1043–1047
- MACINTOSH MCM, ILES R, TEISNER B, SHARMA K, CHARD T, GRUDZINSKAS JG ET AL. Maternal serum human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A, markers for fetal Down syndrome at 8–14 weeks. *Prenat Diagn* 1994, 14:203–208
- SPENCER K, SOUTER V, TUL N, SNIDJERS R, NICOLAIDES KH. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal

- translucency, maternal serum free beta human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999, 13:231-237
32. KADIR RA, ECONOMIDES DL. The effect of nuchal translucency measurement on second trimester biochemical screening for Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997, 9:244-247
  33. HERNANDI L, TOROCSIK M. Screening for fetal anomalies in the 12th week of pregnancy by transvaginal sonography in an unselected population. *Prenat Diagn* 1997, 17:753-759
  34. BILARDO CM, PAJKRT E, DE GRAAF IM, MOL BWJ, BLEKER OP. Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998, 12:163-169
  35. VAN VUGT JMG, TINNEMANS TWS, VAN ZALEN-SPROCK RM. Outcome and early childhood follow-up of chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998, 11:407-409
  36. FUKADAY, YASUMIZU T, TAKIZAWA M, AMEMIYA A, HOSHI K. The prognosis of fetuses with transient nuchal translucency in the first and early second trimester. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1988, 76: 913-916
  37. SOUKA AP, SNIDJERS RJM, NOVAKOV A, SOARES W, NICOLAIDES KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998, 11:391-400
  38. SOUKA AP, NICOLAIDES KH. Diagnosis of fetal abnormalities at the 10-14 week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997, 10:429-442
  39. SOUKA A, HEATH V. Increased nuchal translucency with normal karyotype. In: Nicolaides KH (ed) *The 11-14 Week Scan*. Parthenon Publ, London, 1999:67-93
  40. HYETT JA, PERDU M, SHARLAND GK, SNIDJERS RJM, NICOLAIDES KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *Br Med J* 1999, 318:81-85
  41. ZOSMER N, SOUTER VL, CHAN CSY, HUGGON IC, NICOLAIDES KH. Early diagnosis of major cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency. *Br J Obstet Gynaecol* 1999, 106:829-833
  42. HYETT JA, MOSCOSO G, NICOLAIDES KH. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997, 69:207-216
  43. HYETT JA, MOSCOSO G, NICOLAIDES KH. Increased nuchal translucency in trisomy 21 fetuses: relation to narrowing of the aortic isthmus. *Hum Reprod* 1995, 10:3049-3051
  44. MATIAS A, GOMES C, FLACK N, MONTENEGRO N, NICOLAIDES K. Screening for chromosomal abnormalities at 11-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998, 12:380-384
  45. 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, 14:307-310
  46. LEIVA MC, TOLOSA JE, BINOTTO CN, WEINER S, HUPPERT L, DENIS AL ET AL. Fetal cardiac development and hemodynamics in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999, 14:169-174
  47. VON KAISENBERG CS, BRAND-SABERI B, CHRIST B, VALLIAN S, FARZANEH F, NICOLAIDES KH. Collagen type VI gene expression in the skin of trisomy 21 fetuses. *Obstet Gynecol* 1998, 91:319-323
  48. VON KAISENBERG CS, NICOLAIDES KH, BRAND-SABERI B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod* 1999, 14:823-826
  49. TIMOR-TRITSCH IE, PEISNER DB, RAJU S. Sonoembryology: an organ-oriented approach using a high-frequency vaginal probe. *J Clin Ultrasound* 1990, 18:286-298
  50. BLAAS HG, EIK-NES SH, KISERUD T, HELLEVIK LR. Early development of the forebrain and midbrain: a longitudinal ultrasound study from 7 to 12 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994, 4:183-192
  51. BLAAS HG, EIK-NES SH, KISERUD T, HELLEVIK LR. Early development of the hindbrain: a longitudinal ultrasound study from 7 to 12 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995, 5:151-160
  52. VAN ZALEN-SPROCK RM, VAN BRONS JJJ, VAN VUGT JMG, VAN HARTEN HJ, VAN GIJN HP. Ultrasonographic and radiologic visualization of the developing embryonic skeleton. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997, 9:392-397
  53. ECONOMIDES DL, BRAITHWAITE JM. First trimester ultrasonographic diagnosis of fetal structural abnormalities in a low risk population. *Br J Obstet Gynaecol* 1998, 105:53-57
  54. CULLEN MT, GREEN J, WHETHAM J, SALAFIA C, GABRIELLI S, HOBBS JC. Transvaginal ultrasonographic detection of congenital anomalies in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 163:466-476
  55. SOUKA A, BAKALIS S. Diagnosis of fetal abnormalities at the 11-14 week scan. In: Nicolaides (ed) *The 11-14 Week Scan*. Parthenon Publ, London, 1999:115-147
  56. JOHNSON SP, SEBIRE NJ, SNIDJERS RJM, TUNKEL S, NICOLAIDES KH. Ultrasound screening for anencephaly at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997, 9:14-16
  57. BRAITHWAITE JM, ARMSTRONG MA, ECONOMIDES DL. Assessment of fetal anatomy at 12 to 13 weeks of gestation by transabdominal and transvaginal sonography. *Br J Obstet Gynaecol* 1996, 103: 82-85
  58. GEMBRUCH U, KNOPFLE G, CHATTERJEE M, BALD R, HANSMANN M. First-trimester diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal two-dimensional and Doppler echocardiography. *Obstet Gynecol* 1990, 75:496-498
  59. BRONSHTEIN M, ZIMMER EZ, MILO S, HO SY, LORBER A, GERLIS M. Fetal cardiac abnormalities detected by transvaginal sonography at 12-16 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1991, 78:374-378
  60. 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, 17:511-518
  61. SNIDJERS RJM, SEBIRE NJ, SOUKA A, SANTIAGO C, NICOLAIDES KH. Fetal exomphalos and chromosomal defects: relationship to maternal age and gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995, 6:250-255
  62. SEBIRE NJ, VON KAISENBERG C, RUBIO C, SNIDJERS RJM, NICOLAIDES KH. Fetal megacystis at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996, 8:387-390

*Corresponding author:*

A.P. Souka, Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, Denmark Hill, London SE5 9RS, UK