

## Risikovurdering i 2. trimester vedr. Down syndrom

### Endelige reviderede forslag : Version 13.3.2011

**Arbejdsopgave** : At udarbejde guideline vedr. risikovurdering i 2. trimester for Down syndrom.

**Tovholder** : Kirsten Søgaard (e-mail: soegaard@dadlnet.dk)

**Medlemmer** : Karen Wøjdemann, Helle Zingenberg, Eva Hoseth, Carsten Henriques, Vibike Gjørup, Lisa Neerup Jensen, Hanne Rosbach, Jennie Laigaard og Mette Fabricius.

---

### Indholdsfortegnelse:

Guideline / Anbefalinger: .....	2
Down syndrom og strukturelle kongenitte misdannelser .....	4
Ventrikulomegali DQ039 .....	4
Hjertemisdannelse DQ209 .....	5
Omfaloccele DQ792 .....	6
Duodenal atresi DQ410 .....	6
Klumpfod DQ 660.....	7
Læbe-gane spalte DQ 35-37: .....	7
Væskeansamlinger hos fosteret DO362 .....	10
Referencer:.....	12
Down syndrom og "bløde markører" .....	18
Brachycephaly .....	18
Ansigtvinkel / Facial angle (FA) / Frontomaxillary angle (FMF) .....	22
Prenasal skin thickness (PT) .....	24
Næsebens a- eller hypoplasi .....	25
Symmetrisk offset af AV klapper, Ductus venosus flow og Tricuspidalinsufficiens.....	26
Nakkeødem (nuchal fold) .....	28

Navlesnorscyste DQ 270A .....	29
Pyelektasi DQ620C, DQ620D.....	31
Ekkogent fokus / Echogenic intracardiac focus (EIF) DQ294 .....	32
Ekkogene tarme ZRUA01 .....	33
Sandal gap DQ668 .....	34
Små biometrier .....	35
Kort femur/humerus DQ724.....	35
Andre markører:.....	36
Biokemiske markører i 2. trimester screening for Down syndrom: .....	38
Anvendelse af bløde markører for Down syndrom ved 18-20 ugers gennemskanning hos gravide, der har fået foretaget 1. trimester risikovurdering baseret på maternel alder, doubletest og nakkefold. ....	41
Anvendelse af bløde markører for Down syndrom ved 18-20 ugers gennemskanning hos gravide, der <i>ikke</i> har fået foretaget 1. trimester risikovurdering. ....	43
Anvendte forkortelser.....	48
Forslag til patient information til rutine gennemskanning, hvor man omtaler markører (og at de ikke tillægges nogen særlig betydning).....	50
Forslag til patient information til kvinder, som bliver booket til en markørskanning .....	52

## Guideline / anbefalinger:

**1.trimester risikovurdering med nakkefoldskanning og doubletest er det bedste tilbud til detektion af Down syndrom og er førstevalget af tilbud til de gravide i Danmark med en aktuel detektionsrate på 93 % og en falsk positiv rate på 3,3 %**

**Da der ved gennemskanningen i 2. trimester uundgåeligt vil ses ultralydsfund, som kan rubriceres som markører for Down syndrom - uanset om det var hensigten med skanningen - er det vigtigt, at vi forsøger at håndtere denne problemstilling.**

**Desuden angives anbefaling for karyotypering ved fund af egentlige**

strukturelle misdannelser.

## 2. trimester skanning af gravide, der er 1. trimester risikovurderet:

### 1) Lav risiko ved 1. trimester:

a): Ingen synlige markører → risiko revurderes ikke.

b): 1 markør → risiko revurderes ikke (undtagelse ved nakkeødem  $\geq 6$  mm (og/eller manglende/hypoplastisk næseben)).

c): Ved nakkeødem  $\geq 6$  mm (og/eller manglende/hypoplastisk næseben) → tilbud om amniocentese.

d): 2 eller flere markører → tilbud om amniocentese.

### 2) Høj risiko ved 1. trimester - hvor den gravide initialt ikke har ønsket invasiv prænatal diagnostik:

a): Ingen synlige markører: Den gravide rådgives om, at a priori risikoen formentlig er ca. halveret. Hvis pt. ønsker det, kan der stadig tilbydes amniocentese.

b): Fund af en eller flere markører: Den gravide rådgives om uændret eller øget risiko (af ukendt LR) i forhold til a priori risikoen. Tilbud om invasiv prænatal diagnostik fastholdes.

## 2. trimester skanning af gravide, der IKKE er 1. trimester risikovurderet:

Følgende muligheder foreligger:

1. Tripletest og efterfølgende amniocentese, hvis risikoen er højere end 1:300
2. Misdannelses- og markørskanning uge 19 inkl. risikoberegning via Astraia, beregningsmodul i "2. trimester/Genetisk rådgivning" og tilbud om amniocentese, hvis denne er højere end 1:300.

Ved fund af enhver tilsyneladende isoleret misdannelse tilbydes den gravide amniocentese efter en grundig vejledning og information.

## Gennemgang af de enkelte misdannelser og markører

Da både reelle misdannelser og de såkaldte "bløde markører" kan påvirke et fosters risiko for at have Down syndrom, vil begge grupper blive gennemgået i guidelinen

## Down syndrom og strukturelle kongenitte misdannelser

De fleste kongenitte strukturelle misdannelser er associeret til Down syndrom og andre aneuploidier dog med forskellig likelihood ratios (LR). Ved fund af multiple anomalier er associationen til Down syndrom og især trisomi 13 og 18 betydelig mere markant. Ved ultralydsskanning i 2. trimester findes der strukturelle malformationer hos ca. 25 % af Down syndrom fostrene, så derfor er 2. trimester misdannelsesskanningen ikke egnet til eneste screening for Down syndrom. De kongenitte misdannelser som bliver gennemgået her indbefatter ventrikulomegali, hjertefejl, omfalocoele, duodenal atresi, klumpfod og læbeganespalte. De enkelte misdannelser og deres relative risiko for Down syndrom er fundet stort set udelukkende på undersøgelser hvor der forinden ikke er lavet 1. trimester risikovurdering. Der findes kun meget få opgørelser på populationer som forinden er 1. trimester risikovurderet. Vi ved at 1. trimester screeningen ændrer prævalensen af Down syndrom ved 2. trimesterskanningen, idet ca. 90 % af Down syndrom fostrene allerede er fundet. Men om denne reduktion i antallet af Down syndrom fostrene medfører en ændring i associationen mellem den enkelte misdannelse og Down syndrom, er ikke afklaret. Der er behov for yderligere undersøgelser der redefinerer likelihood ratios for Down syndrom ved fund af de forskellige misdannelser i en population der er 1. trimester screenet.

### Ventrikulomegali DQ039

Definition: Atrium af lateralventrikel er dilateret:

10 – 12 mm: mild

12 - 15 mm: moderat

over 15 mm: svær eller hydrocephalus.

Isoleret ventrikulomegali: ventrikulomegali uden associerede malformationer.

Prævalensen af ventrikulomegali ved 2. trimesterskanningen er mellem 1-2 %.(1)

Flere studier angiver, at ved isoleret mild føtal ventrikulomegali og normal karyotype er prognosen god med normal neurologisk udvikling for omkring 93 % af børnene. For moderat og svær ventrikulomegali/hydrocephalus, findes der normal neurologisk udvikling på hhv. 75 % og 62 %.(2). Der sker en progression af ventrikeldilatationen i ca. 16 % af tilfældene, hvilket forværrer prognosen. Mild ventrikulomegali findes signifikant hyppigere som isoleret tilfælde (58,7 %) end i de 2 andre grupper hvor den er isoleret i henholdsvis 24,4 % og 40 % af tilfældene. Jo flere associerede malformationer der findes, jo større er risikoen for aneuploidi og jo dårligere prognose er der.(2)

Flere studier finder en øget aneuploidi risiko på mellem 4 og 15 % (1,2,3,4,5) ved isoleret mild ventrikulomegali. Achiron, R, Schimmel, M.(1) undersøger sammenhængen mellem isoleret mild ventrikulomegali og trisomi 21 og finder, at 3,3 % af fostrene med mild føtal ventrikulomegali har Down syndrom. Ingen af samtlige studier undersøger sammenhængen mellem fund af isoleret mild ventrikulomegali og aneuploidi på fostre som forinden har gennemgået en 1. trimester risikoberegning.(Evidensgrad II)

Da risikoen for Down syndrom hos fostre med ventrikulomegali, findes til 3,3 % og for aneuploidier generelt til 4 – 15 %, anbefales at man tilbyder karyotypebestemmelse. Der findes ikke undersøgelser udført på populationer som forinden er 1. trimester risikovurderet, og der er ikke evidens for anden anbefaling. Styrke B.

## Hjertemisdannelse DQ209

Prævalensen af medfødte hjertefejl er 5-8/1000 nyfødte.

Hjertescreening har tidligere som standard undersøgelse indbefattet udelukkende 4 kammerbillede. I et review fra Italien fra 1997 hvor 100.000 lavrisiko gravide blev screenet, fandt man en sensitivitet på kun 23 % (1). Hvis man udvider sin hjertescreening til også at indbefatte outflow tracts, øges sensitiviteten til 65 – 90 % (2,3,). Faktorer der påvirker sensitiviteten er operatør erfaring, gestationsalder, maters BMI, fosterlejrning og hjertemisdannelsestype(4,5,6)

Ved fund af major strukturel hjertefejl findes associerede misdannelser hos 20- 44 %, afhængig af om populationen omfatter levendefødte eller dødfødte børn. (7)

Hjertemisdannelser er i 4,2 % af tilfældene del af et føtalt syndrom.(8)

Der er fundet en association mellem føtal hjertemisdannelse og aneuploidi, også selvom hjertefejlen er isoleret(6,7,9). I et omfattende retrospektivt kohorte studie fra 2009 af Tuuli, MG, Dicke, JM et al (10) undersøgte over en 16 års periode, vha. en perinatal database, 62.111 gravide som blev ultralydsskannet i studie perioden. Alle fik rutinemæssigt undersøgt 4 kammer, AV septum, venstre ventrikel outflowtract, og short axis view som et minimum. Hvis der var mistanke om hjertemisdannelse, blev der foretaget fosterekkokardiografi, udført af pædiatrisk kardiolog. 233(0,4 %) fik diagnosticeret isoleret hjertemisdannelse og fik lavet prænatal eller karyotypebestemmelse. Likelihood ratio (LR) for aneuploidier generelt var 24,9. For trisomi 21: LR=29,8, for trisomi 18: LR= 26 og for trisomi 13: LR= 19,7. Associationen mellem en specifik hjertemisdannelse og aneuploidi var størst for AVSD, 40,4 %, hvor 17 ud af 19 havde trisomi 21 og TOF, 26,3 %, hvor 4 ud af 5 havde trisomi 21. Studiet konkluderer således, at selv isolerede hjertemisdannelser er associeret til aneuploidi. AVSD og TOF er stærkest associeret til trisomi 21. Paladini et al. bekræfter dette, da de finder at 48 % af fostre med AVSD havde aneuploidi og hovedparten af disse (10 ud af 11) havde trisomi 21(11).(Evidensgrad II)

Ingen af de studier som er gennemgået er foretaget på en population som forinden har fået lavet en 1. trimester risikovurdering.

Da isolerede hjertefejl i gennemsnit giver en LR for Down syndrom på 29,8 og for aneuploidier generelt en LR på 24,9 anbefales, at man tilbyder karyotypebestemmelse ved samtlige hjertefejl. Associationen mellem AVSD og Down syndrom er størst. Der findes ikke undersøgelser udført på populationer, som forinden er 1. trimester risikovurderet, og der er ikke evidens for anden anbefaling. Styrke B.

## **Omfaloccele DQ792**

Den postnatale incidens af omfaloccele angives til 1:3000 fostre (1,2). (Evidensgrad I)

Efter indførelse af 1. trimester risikovurdering diagnosticeres de fleste fostre med omfaloccele i 1. trimester, hvor incidensen angives til 1:400 (3). Risikoen for kromosomfejl er øget, idet omkring 56% af fostre med omfaloccele har abnorm karyotype, især trisomier (2,3). Det drejer sig hovedsageligt om trisomi 18 (63 %) og 13 (17 %) og kun i mindre grad trisomi 21 (4%) (2). Abnorm karyotype er især almindelig ved små defekter, som kun indeholder tarm (2-4). (Evidensgrad II)

Diagnosticering af omfaloccele i 2. trimester vil fremover kun forekomme sjældent (5). Der vil altid være indikation for karyotypering af fosteret uanset udfald af evt. 1. trimester risikovurdering.(Styrke B)

## **Duodenal atresi DQ410**

Prævalensen er 1,3 pr 10.000 levende fødte. Prænatalt ses den oftest efter gravitets uge 24, da fosteret først på dette tidspunkt synker så meget amnionvæske, at den karakteristiske double bubble fremkommer.

I en retrospektiv undersøgelse af Choudhry MS et al (1) fra 2009 faldt man over en 10 års periode prænatalt og postnatalt 61 tilfælde af duodenal atresi. 35(57 %) havde associerende misdannelser eller kromosom anomalier. 26 (43 %) var isolerede fund. Studiet viste en betydelig øget association mellem duodenal atresi og Down syndrom. Ud af de 61 havde 28 (46 %) Down syndrom. Dette bekræftes af T. E. Cohen-Overbeek et al (2) som i en retrospektiv undersøgelse finder 91 tilfælde af duodenal atresi. 28 findes prænatalt og 63 findes postnatalt. Her findes associerede misdannelser hos 50 % og association til Down syndrom på 30 %. Af de 15 som prænatalt formodedes at være isolerede, fandt man postnatalt associerede misdannelser eller kromosom anomali hos 4 (27 %).

Da incidensen for Down syndrom hos fostre/børn med duodenal atresi findes til mellem 30 og 46 % (Evidensgrad II) anbefales, at tilbyde karyotypebestemmelse ved fund af double bubble, også som formodet isoleret fund. Der findes ikke undersøgelser udført på population (Styrke B).

## **Klumpfod DQ 660**

Prævalensen er 1-3 pr 1000. Der er en kønsfordeling på 1:2 for hhv. piger og drenge. Klumpfod ved fødslen findes isoleret i ca. 80 % af tilfældene. Prænatalt har 67 % (30-80 %) af fostrene med klumpfod associerede misdannelser, hyppigst ved bilateral klumpfod. Der findes bilateral klumpfod i 30-60 % af tilfældene.

I en stor serie af Mammen, L, Benson, CB(1) blev der prænatalt fundet aneuploidi hos 15 ud af 49 fostre med klumpfod og associerede misdannelser.

Flere studier anbefaler amniocentese ved fund af klumpfod. Shipp, TD, Benacerraf, BR. (2) har i et studie med 68 fostre med isoleret klumpfod hvor der udføres amniocentese på 34 fundet 4 med abnorm karyotype (trisomi 21, trisomi 18, 47XXY, 47XXX).

Adskillige andre studier finder ingen tilfælde af aneuploidi i serier indeholdende 7 – 51 fostre med isoleret klumpfod (1,3,4,5).

Der er ikke enighed om man skal tilbyde amniocentese i tilfælde af prænatalt fund af isoleret klumpfod/ bilateral klumpfod. Argumentet imod rutinemæssigt at lave amniocentese ved isoleret klumpfod er, at den procedurerelaterede risiko for abort ved den invasive test er større end risikoen for at finde abnorm karyotype.

Flere undersøgelser beskriver fund af børn med abnorm karyotype som prænatalt ikke var mistænkt, fordi UL fejlede at finde associerede misdannelser. Bakalis, S, Sairam, S, Homfray, T, et al. (3) finder, at 19 % af de fostre, hvor der tilsyneladende var isoleret klumpfod ved 18 ugers skanning, alligevel havde associerede misdannelser ved en senere skanning i uge 23. De anbefaler derfor amniocentese ved isoleret klumpfod, da de konkluderer, at der hyppigt overses associerede misdannelser ved 2. trimester undersøgelsen.

Ingen af de studier hvor der er vist en sammenhæng mellem klumpfod og aneuploidi er foretaget på en population som forinden har fået lavet en 1. trimester risikovurdering.

Der findes ikke studier der undersøger risiko for aneuploidi ved isoleret klumpfod hos fostre hvor de gravide i forvejen havde normal 1. trimester risikovurdering.

Der er således uenighed om, hvorvidt isoleret klumpfod giver øget risiko for aneuploidi, men pga. usikkerheden om evt. oversete associerede misdannelser anbefaler vi, at der tilbydes amniocentese efter rådgivning af parret. Styrke B.

## **Læbe-gane spalte DQ 35-37:**

Prævalensen af læbe-gane-spalte opgives til ca. 0,1 – 0,2 %.

Læbe-gane-spalte er stærkt associeret til trisomi 13 og 18 men svagere associeret til trisomi 21.

I et stort europæisk registerstudie fra 2000 (Clementi et al)(1) med 709.030 levendefødte, dødfødte og aborter med misdannelser fandt man 751 med ansigtsspalter (0,1 %). Af dem havde 3 trisomi 21. (0,4 %) Det fremgår ikke, om disse tre havde andre misdannelser. 47 % af alle havde associerede misdannelser. Det angives heller ikke om populationen er 1.trimester risikovurderet men studiet er lavet 1996-1998, hvor man ikke almindeligvis tilbød 1 trimester screening. Der har sandsynligvis i flere lande været tilbud om CVS/amniocentese på indikation.

I et norsk prospektivt follow-up studie publiceret i 2008 (Offerdal et al)(2) af en population med 49.314 levendefødte, dødfødte og aborter efter uge 16, fandt man 101 fostre eller nyfødte med ansigtsspalter (0,2 %). 47 % havde associerede misdannelser. Studieperioden var fra 1987 til 2004. Populationen var rutinemæssig tilbudt misdannelsesskanning ca. uge 18 men ikke 1. trimester risikovurdering. Af de 101 fostre med ansigtsspalter havde 12 (12 %) kromosomfejl men det fremgår ikke, om der var trisomi 21 blandt dem. Af de 12 med kromosomfejl havde 9 associerede misdannelser, fundet ved UL skanning. Ingen af fostrene/børnene med isoleret læbespalte havde kromosomfejl. Forfattergruppen anbefaler, at der tilbydes føtal karyotypeundersøgelse til alle gravide med fostre med ansigtsspalter, og argumenterer med, at selv om risikoen for kromosomfejl er meget lille uden associerede misdannelser, er der risiko for at overse eventuelle associerede misdannelser ved UL skanning.

I et registerstudie fra Singapore (Tan et al)(3) publiceret 2008 med 460.532 levendefødte fandt man 859 tilfælde med ansigtsspalter (0,187 %). 59 (6,9 %) havde kromosomfejl og 5 (0,6 %) havde trisomi 21. 2 af disse havde ingen associerede misdannelser. Af de tilfælde der var uden associerede misdannelser, var der kun en aneuploidirate på 1,1 %. Forfattergruppen overvejer, om man på grundlag af dette bør tilbyde alle med ansigtsspalter føtal karyotypebestemmelse, uanset associerede misdannelser eller ej.

I et tysk prospektivt og retrospektivt studie publiceret i 2001 (Berge´ et al)(4) med 70 fostre med prænatalt diagnosticerede ansigtsspalter, fandt man associerede misdannelser hos 70 %. (48 % af tilfældene med unilateral spalte, 72 % af dem med bilateral spalte og 82 % af tilfældene med median spalte.) Der var ingen oversete misdannelser i serien. Kromosomfejl fandtes hos 32 % af fostrene med unilateral kløft, 59 % af dem med bilateral kløft og hos 82 % af fostrene med median kløft. Alle fostre med kromosomfejl havde associerede misdannelser. Man fandt ingen med trisomi 21. Forfattergruppen anbefaler tilbud om føtal karyotypebestemmelse. pga. høj frekvens af kromosomfejl i denne gruppe.

I et fransk retrospektivt studie publiceret 2001 (Perrotin et al)(5) med 62 fostre med ansigtsspalter fundet prænatalt. Associerede anomalier blev fundet hos 42 % af fostrene. Ingen af fostrene med isoleret ansigtsspalte (uden associerede misdannelser) havde kromosomfejl. Man fandt ingen med trisomi 21. I serien var der 5 fostre, hvor der ved UL var oversete associerede misdannelser. Forfattergruppen anbefaler føtal karyotypebestemmelse kun ved associerede unormale UL fund.

I et svensk registerstudie publiceret 1997(Kallen et al)(6) med 5581 børn (abortede fostre var ikke inkluderet) med Down syndrom fandt man en øget risiko for ansigtsspalter på 3-5 i forhold til ikke Down syndrom børn.

## Resume læbe-gane-spalter:

Prævalensen af ansigtsspalter i befolkningen som helhed er i de fleste studier fundet at være mellem 1 og 2 promille. Frekvensen ser ud til at være væsentlig højere i de studier, der beskriver prænatale undersøgelser. Dette skyldes høj intrauterin dødelighed især blandt tilfælde med associerede misdannelser. På grund af dette, findes der i undersøgelser, der kun beskriver de prænatale diagnosticerede, også en højere andel med associerede misdannelser, kromosomfejl og syndromer.

I de fleste studier findes læbe-gane-spalte i ca. 50 %, læbespalte i ca. 25 %, og ganespalte i ca. 25 % af tilfældene med ansigtsspalter.

Typen af ansigtsspalte har betydning for risikoen for associerede misdannelser, kromosomfejl og syndromer. Mindst risiko findes der ved ensidig ansigtsspalte og størst risiko ved median ansigtsspalte.

Isoleret ganespalte bliver sjældent diagnosticeret prænatale.

Hyppigheden af fostre med Down syndrom blandt fostre med ansigtsspalter er lav. I de forskellige studier er hyppigheden fundet til mellem 0 og 0,6 %. Dette skyldes sandsynligvis små materialer. Ingen af populationerne er forinden 1. trimester risikovurderet.

## Konklusion læbe-gane-spalter:

Risikoen for, at et foster der prænatale diagnosticeres med ensidig lateral ansigtsspalte uden associerede misdannelser også har Down syndrom er lav (under 0,6 %). Uden andre patologiske UL fund er der også lav risiko for andre kromosomfejl. Det findes ikke studier der belyser LR for Down syndrom ved ansigtsspalter i en population der er 1. trimester risikovurderet (Evidensgrad II).

Ved fund af associerede misdannelser eller andre associerede patologiske UL fund, er der stor risiko for kromosomfejl og syndromer og den gravide bør altid tilbydes føtal karyotypebestemmelse. Styrke B

Ved fund af mediale og bilaterale ansigtsdefekter er der stor risiko for kromosomfejl og den gravide bør altid tilbydes føtal karyotypebestemmelse. Styrke B

For at minimere risikoen for oversete associerede misdannelser bør gravide med fostre med prænatale diagnosticerede ansigtsspalter, tilbydes misdannelsesskanning på højt niveau. Styrke C

Pga. risiko for oversete misdannelser og manglende LR for en 1. trimester risikovurderet population, bør man også tilbyde karyotypebestemmelse til gravide med fostre med ensidig tilsyneladende isoleret ansigtsspalte efter rådgivning hvor den gravide informeres om formentlig lav risiko med ukendt likelihood ratio for Down syndrom og andre kromosomfejl men også, at der ikke er 100 % detektionsrate for associerede misdannelser. (Styrke D)

## Væskeansamlinger hos fosteret DO362

### Pericardieeksudat

Defineres som en væskeansamling mellem epi- og pericardiet under den ventrikulære systole strækkende sig fra den atrioventrikulære junction til apex af hjertet. Et isoleret pericardieeksudat på op til 2 mm i forbindelse med 2. trimester skanning betragtes som en normal variant og ses hos 44-71 % af fostre i en lavrisiko population. (1,2)

Et pericardieeksudat på > 2 mm er associeret med en større risiko for strukturelle hjertemisdannelser, nedsat hjertefunktion, virusinfektioner og kromosomafvigelser. Sharland et al fandt abnorm karyotype hos 31 % i en præselekeret gruppe henvist pga. pericardieeksudat, hvor det i de fleste tilfælde drejede sig om trisomi 21.(3). Andre forfattere har angivet god prognose ved pericardieeksudat på op til 7 mm i lavrisiko populationer (2,4), Dizon-Townson et al fandt således ingen strukturelle hjertemisdannelser eller kromosomafvigelser hos fostre med pericardieeksudat på 2-3 mm.

Der er flere kasuistiske rapporter om forekomst af isoleret pericardieeksudat hos fostre med Down syndrom. (5,6)(Evidens IV)). Patogenesen til pericardieeksudat hos fostre med Down syndrom uden hjertemisdannelser er uafklaret (7). DeVore foreslår anvendelse af pericardieeksudat som markør for DS. (8).

Pericardieeksudat er således en mulig markør for Down syndrom og man må på denne baggrund anbefale invasiv diagnostik ved fund af pericardieeksudat på > 2 mm i 2. trimester. (Styrke D)

### Pleuraeksudat

Pleuraeksudat er sjældent forekommende hos fosteret og kan opdeles i chylos (lymfatisk) eller hydrothorax. De fleste tilfælde er chylos og forekommer oftest i højre pleurahule. (1)

Der findes adskillige, men kun kasuistiske meddelelser vedrørende pleuraeksudat hos fostre med Down syndrom. (2-4)

Pleuraeksudat kan være et forbigående fænomen, men selv ved isolerede tilfælde anbefales invasiv diagnostik.(Evidens D)

### Ascites

Isoleret ascites defineres som en væskeansamling i abdominalhulen uden væskeophobning i andre serosa kaviteter eller subkutant væv. Ætiologien omfatter kromosomafvigelser, infektioner og strukturelle anomalier, oftest involverende urinvejene og gastrointestinkanalen (1-4). Fostre med isoleret ascites kan have en god prognose, især ved chyloascites og ved forbigående tilfælde.

Der foreligger enkelte større opgørelser over fostre med isoleret ascites, hvor der er beskrevet fostre med Down syndrom (5,6) og desuden talrige kasuistikker.

Der anbefales derfor invasiv diagnostik ved fund af ascites, også selv om det optræder isoleret (Styrke C)

## **Detektionsrater**

Flere studier beskriver misdannelses detektionsraten ved 2. trimester skanning, og faktorer der påvirker denne.

Romosan et al (2009)(1) beskrev i et retrospektivt studie fra 2000 til 2005 en population på 16.698 gravide en detektionsrate for misdannelser ved 2. trimester rutine skanning (< 22 uger) på 33 %.

Saltvedt et al (2006)(2) fandt i en stor (39.572 gravide skannet 1999 til 2002) randomiseret prospektiv undersøgelse, der sammenlignede detektionsraten ved skanning i 1. trimester og 2. trimester, en antenatal detektionrate for "major" misdannelser på 47 % ved 2. trimester rutine gennemskanning uge 18 (15-22).

Chen et al (2009)(3) fandt i et studie af 13.882 gravide en antenatal detektionsrate på 62,2 % for misdannelser ved 2. trimester skanningen.

Tegnander et al. (2006)(4) undersøgte detektionsraten ved rutine 2. trimester skanningen for hjertemisdannelser og fandt, at denne var 57 %. Selv i tilfælde af associerede misdannelser blev kun 67 % af hjertefejlene fundet.

Maarse et al (2010)(5) undersøgte (review af 27 studier) detektionsraten for læbe gane spalte og fandt detektionsrater mellem 0 og 73 % for alle typer spalter, men med stor variation afhængig af spaltetype og om der ved skanningen er brugt 2D og eller 3D.

Aagaard-Tillery et al fandt i FaSTER trial(2010)(6) i en undersøgelse af 8555 gravide, at overvægt signifikant mindsker likelihood for ultralyds detektion af almindelige misdannelser.

Bakalis et al. 2002(7), Cohen-Overbeek et al 2008(8) og Perrotin et al. 2001(9) beskriver tilfælde af oversete associerede misdannelser på mellem 19 og 27 %. Der er ved fund af formodet isoleret misdannelse ved 2. trimester skanningen, enten ved senere skanning eller ved fødslen, fundet yderligere oversete misdannelser og eller aneuploidier.

Det er sandsynligt, at detektionsraten er bedret de sidste år pga. bedre ultralydsskannere og bedre uddannelse af ultralydspersonale, men ingen har endnu kunne udvise en detektionsrate i nærheden af 100 %. Selv i studier der beskriver detektionsraten for associerede misdannelse, hvor der allerede er fundet en misdannelse og der foretages supplerende ultralydsskanning udført af læger på tertiære centre, findes der oversete misdannelser.

## **Konklusion:**

Fund af selv isolerede misdannelser øger risikoen for, at et foster har Down syndrom.

Den eksakte LR (for en population der er 1. trimester risikovurderet) for den enkelte isolerede misdannelse og Down syndrom, kendes ikke.

Associationen mellem den enkelte isolerede misdannelse og Down syndrom findes i forskellig styrke.

Stærk association:	1) AVSD 2) Duodenal atresi
Middel association:	1) Ventrikulomegali 2) Andre hjertefejl 3) Omfalocele 4) Ekssudat
Svag association:	1) Klumpfod 2) Læbe-gane-spalte

Fund af associerede/multiple misdannelser øger risikoen for Down syndrom og i særdeleshed for andre aneuploidier såsom trisomi 13 og 18.

Detektionsraten for misdannelser ved 2. trimesterskanningen afhænger af den enkelte misdannelsestype, skanningsudstyr, operatør erfaring, gestationsalder, fosterlejring og maters BMI.

Detektionsraten er for de fleste misdannelser langt under 100 %.

Det er uafklaret om/hvordan man kan, eller om man kan lade være med at kombinere 1. trimester risikovurderingen med ny risikovurdering ud fra fundne misdannelser i 2. trimester.

Ved amniocentese er der en procedurerelateret abortrisiko på ca. ½ - 1 %.

(For alt ovenstående: Evidensgrad II)

#### Gruppens endelige konklusion:

Ved fund af enhver tilsyneladende isoleret misdannelse finder gruppen det derfor rimeligt at tilbyde den gravide amniocentese efter en grundig vejledning og information om ovenstående. (Styrke B-C)

#### **Referencer:**

Referencer til føtal ventrikulomegali:

- 1). Achiron, R, Schimmel, M, Achiron, A., Mashiach, S. Fetal mild idiopathic lateral ventriculomegaly: is there a correlation with fetal trisomi? Ultrasound Obstet Gynecol 1993; 3:89
- 2). Gaglioti, P, Danelon, D, Bontempo, S, et al. Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25:372

- 3). Gaglioti, P, Oberto, M, Todros, T. The significance of fetal ventriculomegaly: etiology, short - and long-terms outcomes. *Prenat Diagn* 2009; 29:381
- 4). Bromley, B, Frigoletto, FD Jr, Benacerraf, BR. Mild fetal lateral cerebral ventriculomegaly: clinical course and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:863
- 5). Tomlinson, MW, Treadwell, MC, Bottoms, SF. Isolated mild ventriculomegaly: associated karyotypic abnormalities and in utero observations. *J Matern Fetal Med* 1997; 6: 241

Referencer til hjertemisdannelser:

1. Todros, T, Faggiano, F, Chiappa, E, et al. Accuracy of routine ultrasonography in screening heart disease prenatally. Gruppo Piemontese for prenatal screening of congenital heart disease. *Prenat Diagn* 1997; 17:901
2. Ogge,G, Gangloti, P, Maccanti,S, et al. Prenatal screening for congenital heart disease with four-chamber and outflow-tract views: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28:779
3. Stumpflen, I, Stumpflen, A, Wimmer, M, Bernaschek, G, Effect of detailed fetal echocardiography as part of routine prenatal ultrasonographic screening on detection of congenital heart disease. *Lancet* 1996; 348:854
4. Tegnander, E, Eik-Nes, SH, The examiners ultrasound experience has a significant impact on the detection rate of congenital heart defects at the second-trimester fetal examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28:8
5. Wong, SF, Chan, FY, Cincotta, RB, et al. Factors influencing the prenatal detection of structural congenital heart diseases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:19
- 6 .Friedberg, MK, Silverman, NH Moon-Grady, AJ, et al. Prenatal detection of congenital heart disease. *J Peediatr* 2009; 155:26.
7. Song, MS, Hu, A, Dyhamenahali, U, et al. Extracardiac lesions and chromosomal abnormalities accosiated wiht major fetal heart defects: comperison of intrauterine, postnatal and postmortem diagnoses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33:552
8. Pajkrt, E, Weisz, B, Firth, HV, Chitty, LS. Fetal cardiac anomalies and genetic syndromes. *Prenat diagn* 2004; 24:1104
9. Wimalasundera, RC, Gardiner, HM. Congenital heart disease and aneuploidy. *Prenat diagn* 2004; 24:1116

10. Tuuli MG, Dicke JM, Stamilio DM, Gray DL, Macones GA, Rampersad R, Odibo AO. Prevalence and likelihood ratios for aneuploidy in fetuses diagnosed prenatally with isolated congenital cardiac defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Oct;201:390

11. Paladini D, Tartaglione A, Agangi A, et al. The association between congenital heart disease and Down syndrome in prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15:104-8

#### Reference til omfaloccele:

1. Mann S et al. Prenatal and postnatal management of omphalocele. *Prenat Diagn* 2008;28: 626-632.

2. Lakasing L et al. Current outcome of antenatally diagnosed exomphalos: an 11 year review. *J Pediatr Surg* 2006;41: 1403-1406.

3. Kagan KO et al. The 11-13-week scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36: 10-14.

4. Nyberg DA et al. Chromosomal abnormalities in fetuses with omphalocele. Significance of omphalocele contents. *J Ultrasound Med* 1989 Jun; 8(6): 199-308.

5. Syngelaki A et al. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011 Jan; 31(1): 90-102.

#### Referencer til duodenal atresi:

1. M. S. Choudhry, N. Rahman, P. Boyd and K. Lakhoo. Duodenal atresia: associated anomalies, prenatal diagnosis and outcome. *Pediatr Surg Int.* 2009 Aug; 25(8):727-30

2. T. E. Cohen-Overbeek, E. W. M. Grijssels et al. Isolated or non-isolated duodenal obstruction: perinatal outcome following prenatal or postnatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 784–792

#### Referencer til klumpfod:

1. Mammen, L, Benson, CB. Outcome of fetuses with clubfeet diagnosed by prenatal sonography. *J Ultrasound Med* 2004; 23:497

2. Shipp, TD, Benacerraf, BR. The significance of prenatally identified isolated clubfoot: is amniocentesis indicated? *Am. J Obstet Gynecol* 1998; 178:600.

3. Bakalis, S, Sairam, S, Homfray, T, et al. Outcome of antenatally diagnosed talipes equinovarus in an unselected obstetric population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20:226
4. Malone, FD, Marino, T, Bianchi, DW, et al. Isolated clubfoot diagnosed prenatally: Is karyotyping indicated?. *Obstet Gynecol* 2000; 95:437.
5. Rijhsinghani, A, Yankowitz, J, Kanis, AB, et al Antenatal sonographic diagnosis of club foot with particular attention to the implications and outcomes of isolated club foot. *Ultrasound Obstet gynecol* 1998; 12:103

Referencer til ansigtsspalter:

1. Clementi et al. Evaluation of prenatal diagnosis of cleft lip with or without cleft palate and cleft palate by ultrasound: experience from 20 European registries. *Prenat Diagn* 2000; 20: 870-875.
2. Offerdal et al. Prenatal ultrasound detection of facial clefts: a prospective study of 49314 deliveries in a non- selected population in Norway. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 639-646.
3. Tan et al. Cleft deformities in Singapore: a populations-based series 1993-2002. *Singapore Med J* 2008; 49(9): 710.
4. Berge`et al. Fetal cleft and palate; sonographic diagnosis, chromosomal abnormalities, associated anomalies and postnatal outcome in 70 fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 422-431.
5. Perrotin et al. Cromosomal defects and associated malformations in fetal cleft lip with ore without cleft palate. *European Journal of Obstetric & Gynecologi and Reproductive Biology* 99 (2001) 19-24.
6. Kallen et al. Major congenital malformations in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1997 Nov. 28; 73(1): 91-2

Referencer til perikardieeksudat:

1. Jeabnty P et al. Fetal pericardial fluid: A normal finding of the second half of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149:529-32.
2. Dizon-Townson DS et al. A prospective Evaluation of Fetal Pericardial Fluid in 506 Second-Trimester Low Risk Pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997; 90(6):958-61.

3. Sharland G et al. Isolated pericardial effusion. An indication for fetal karyotyping? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6:29-32.
4. Di Salvo DN et al. Clinical significance of isolated fetal pericardial effusion. *J Ultrasound Med* 1994; 13:291-3.
5. Hirashima C et al. Isolated pericardial effusion and transient abnormal myelopoiesis in a fetus with Down's syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2000; Res 26:303-6.
6. Azancot A et al. Isolated pericardial effusion in the human fetus: a report of three cases. *Prenat Diagn* 2003; 23:193-97
7. Concolino D et al. High Prevalence of Isolated Pericardial Effusion in Down Syndrome. *Am J Med Genet* 2005; 132A:331-2
8. Devore GR. Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 16:133-41.

Referencer til pleuraekssudat:

1. Wilson RD et al. Congenital pulmonary lymphangiectasis sequence: a rare, heterogenous and lethal etiology for prenatal pleural effusion. *Prenat Diagn* 2006; 26:1058-61.
2. Hwang JY et al. Isolated non-chylous pleural effusion in two neonates. *J Korean Med Sci* 2003; 18:603-605.
3. Young S et al. Severe congenital chylothorax treated with octreotide. *J Perinatol* 2004; 24: 200-2.
4. Miera O et al. Neonataler Chylothorax bei Trisomie 21. *Z Geburtsh Neonatol* 2004; 208:29-31.

Referencer til ascites:

1. Griscom NT et al. Diagnostic aspects of neonatal ascites: report of 27 cases. *Am J Roentgenol* 1977; 128:961-70.
2. Sarno AP et al. Congenital chyloperitoneum as a cause of isolated fetal ascites. *Obstet Gynecol* 1990; 76:955-57.
3. Wax JR et al. Isolated fetal ascites detected by sonography: an unusual presentation for Turner syndrome. *Obstet Gynecol* 1992; 79:862-3.

4. Selop C et al. The causes and natural history of fetal ascites. *Prenat Diagn* 1994; 14(10): 941-46.
5. Favre R et al. Nonimmune fetal ascites: A series of 79 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:407-412.
6. Schmider A et al. Etiology and Prognosis of Fetal Ascites. *Fetal Diagn Ther* 2003; 18:230-36.

Referencer til detektionsrate:

1. Romosan et al Diagnostic performance of routine ultrasound screening for fetal abnormalities in an unselected Swedish population in 2000-2005. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34:526-533.
2. Saltvedt et al. Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation – a randomized controlled trial in 39572 pregnancies. *BJOG* 2006; 113:664-674.
3. Chen et al. Ultrasound screening for fetal structural abnormalities performed by trained midwives in the second trimester in a low-risk population – an appraisal. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009; 88(6):713-9.
4. Tegnander et al Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30.147 fetuses – detection rates and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 252-256.
5. Maarse et al. Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasound in detecting prenatal cleft lip and palate: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010 Apr; 35(4):495-502.
6. Aagaard-Tillery et al. Role of Second-Trimester Genetic Sonography After Down Syndrome Screening. *Obstetrics & Gynecology* Dec. 2009. 114(6):1189-1196.
7. Bakalis et al. Outcome of antenatal diagnosed talipes equinovarus in an unselected obstetric population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002 sept; 20(3): 226-9.
8. T. E. Cohen-Overbeek, E. W. M. Grijsells et al. Isolated or non-isolated duodenal obstruction: perinatal outcome following prenatal or postnatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 784–792
9. Perrotin et al. Chromosomal defects and associated malformations in fetal cleft lip with or without cleft palate. *European Journal of Obstetric & Gynecological and Reproductive Biology* 99 (2001) 19-24.

## **Down syndrom og "bløde markører"**

I forbindelse med arbejdet med at optimere screeningen for Down syndrom har man fundet, at flere ultralydsfund, der ikke er misdannelser, er associeret til Down syndrom. Disse ultralydsfund kalder man bløde markører.

En sonografisk blød markør er defineret som et ultralydsfund som ikke er en misdannelse, som er tilstede hos en mindre del af normale fostre, men som medfører statistisk signifikant øget risiko for føtal aneuploidi. (1)

Følgende ultralydsfund er brugt som bløde 2. trimester markører for Down syndrom: nakkeødem, hypoplastisk/manglende næseben, kort femur, kort humerus, pyelektasi, ekkogent fokus i hjertet og ekkotætte tarme. Andre ultralydsfund er også associerede til Down syndrom men ikke så udbredt anvendt: ansigtsvinkel, prænasalt ødem (prenasal thickness), brachycephali og "sandal gap"

De fleste studier af bløde markører for Down syndrom er lavet på populationer, som ikke forinden er 1. trimester risikovurderet med NT og doubletest. I dag vælger 93 % af de danske gravide at blive 1. trimester risikovurderet. Der er derfor tvivl om, hvilken betydning 2. trimester risikovurdering med fund af bløde markører har for en population som er 1. trimester risikovurderet hvorved over 90 % af Down syndrom fostrene således allerede er fundet. Det er derfor formentlig mindre sandsynligt at en "markør" – især hvis den optræder isoleret- indikerer at fosteret har Down syndrom, hvis den gravide ved 1. trimester risikovurderingen er fundet at have lav risiko for Down syndrom. Det er således vigtigt at være opmærksom på a priori risikoen og tolke eventuelle bløde markør ud fra denne.

I det følgende gennemgås de markører, som hidtil nu har fundet anvendelse og markører, som måske vil vise sig nyttige i fremtiden.

### **Brachycephaly**

Brachycephaly defineres som et rundt fosterhoved, oftest beskrives afkortet OFD mere end bred BPD. Den oftest anvendte definition er CI - Cephal index (BPD/OFD ratio) – over 0,85.



Sammenhængen mellem brachycephaly og Down syndrom er opstået på baggrund af observation af fødte børn med Down syndrom, hvor man har bemærket, at disse havde et mere rundt hoved end andre nyfødte. Man har set, at OFD var kortere end normalt, men oftest normal BPD, således at nakken var afladet. Men måske opstår dette fænomen først forholdsvis sent i graviditeten, således at sammenhængen ikke er påviselig ved 2. trimester undersøgelser.

Lockwood et al. 1987. Et retrospektivt studie af data fra 55 DS og 544 kontroller GA 15-23 uger. Der fandtes ingen signifikant forskel i CI eller BPD. Største signifikante forskel fandtes i femurlænge/BPD som faldt med gestationsalder hos kontrollerne men steg hos DS. Med et cut off på 1.5 SD fandtes DR på 50-60 % for en FPR på 6 %.

Perry et al., 1984. Et prospektivt studie af kvinder der fik foretaget AC. Man fandt ingen forskel i CI 0.825 SD 0.042 hos 308 normale vs. 0.829 SD 0.033 hos 8 DS omkring 20.uge.

Borell, A. et al.1996. GA 13-18 uger. Målte (CI) hos 555 normale og 38 med kromosomabnormiteter, heraf 14 med DS. Målingerne blev foretaget før AC. Man fandt CI>0.85 hos 14 % med DS (2/14) og 11 % ved normal karyotype og 50 % (2/4) ved triploidy. Middel (ikke median!) CI var hhv. 0.81 og 0.79 hos DS og normale.

Lim, KI et al. 2004. GA 14. – 18.uge. Retrospektivt studie med 30DS og 597 kontroller. Man fandt, at CI var uafhængig af gestationsalder, og der var ingen signifikant forskel mellem grupperne (CI 0.802 (SD 0.040) kontroller vs CI 0.816 (SD 0.042)hos DS. Fandt en trend mod forskel mellem orientalsk vs kaukasisk etnicitet (p 0.046 )i kontrolgruppen.

Rosati et al., 1999. GA 9-16.uge. Et prospektivt transvaginalt studie af CI hos 1087 euploide og 36 DS hvor der efterfølgende blev foretaget amniocentese. CI var rimeligt konstant gennem den undersøgte gestationsalder og man fandt ingen signifikant forskel mellem grupperne CI var 0.82 hos begge grupper (97.5% konfidensinterval 0.72-0.92 vs 0.77-0.87 hos hhv. normale og DS).

Stempfle, N. et al. 1999. Post mortem radiografisk studie. GA 15-40 uger. 60 DS og 80 normale matchede for GA. Man fandt BPD/OFD ratio uændret gennem hele GA. Brachycephaly fandtes ned til 15 uger hos DS. BPD/OFD 0.879 hos DS vs. 0.79 hos normale. Ved BPD/OFD cut off 0.872 fandtes sensitivitet på 0.54 specificitet 0.91. Imidlertid var brachycephaly i alle tilfælde associeret med en eller to af de andre undersøgte morfologiske tegn (manglende/underudviklet NB, P2 5. finger ossifikation-længde). Dvs. ikke uafhængig markør. P2 (mellemste knogle i 5 finger) var ikke ossificeret hos 11/33 DS før 23.uge.

Schmidt-Sidor et al.,1990. Fandt at bl.a. kranieform og størrelse hos 10 DS fostre ikke var forskellig fra 8 kontrolfostre (spontane eller provokerede aborter med normal karyotype) GA 15<sup>+1</sup>-22<sup>+0</sup>. Mener at forskellen i hjernestørrelse kommer efter 22.uge.

Brumfield et al.,1989. Et retrospektivt studie med 15 DS og 45 kontroller (GA 16<sup>+0</sup>- 16<sup>+6</sup>) viste at BPD/Femurlængde var den bedste prædikator for DS. BPD/Femurlængde ratio > 1.8. Sensitivitet 40 %, specificitet 97,8 % FPR 2.2 %. Forskellen i BPD alene fandtes ikke signifikant (3.41±0.04 DS 3.51±0,03 kontroller). OFD 4.22±0.05 DS vs. 4.40±0.05 P 0.03. CI 80.87±0.82 DS vs. 79.49±0.37 hos kontroller.

Bahado-Singh et al. 1992. Målte frontothalamisk diameter hos 19 DS og 125 kontroller, GA: 16-23. I DS gruppen havde 52 % en frontothalamisk diameter under 10 % percentilen. Når MoM værdier

< 0.84 blev anvendt som cut off var sensitiviteten 21.2 %, specificitet 95,2 % og PPV 1,2 % ved population med risiko på 1:270

Crade et al. har prøvet at applicere FTD i et prospektivt studie med 342 AC heraf 6 abnorme kromosomer (kun en DS), ingen faldt udenfor 1SD. Samme gruppe lavede et retrospektivt studie med 7 DS og 37 kontroller med review og måling af FTD på gemte UL billeder. Man fandt ingen signifikant forskel mellem de to grupper. Der var ingen angivelse af gestationsalder men den må antages at være 2.trimester.

Winter et al., 2000. Retrospektiv undersøgelse hvor man efter AC målte transcerebellar diameter(TCD) og frontothalamisk diameter(FTD) på de gemte UL billeder hos 52 DS og 52 med normal karyotype, GA 15-21 uger. Der blev foretaget screening før AC baseret på maternel alder og triplettest samt familiehistorie med anomali. Observed to expected (O/E) ratio antages at svare til MoM.

OR FTD: 0.88-0.92 MoM: 6.6-5.9

OR TCD: 0.85-0.89 MoM: 10.2-13.0 (ikke lineær)

Shah et al., 1990. Retrospektivt studie af 17DS og 17 matchede kontroller GA 15-23. BPD, OFD, CI og femurlængde og BPD/femurlængde var alle uden signifikant forskel. BPD/femurlængde ratio som markør viste sensitivitet 18 % og specificitet på 94% FPR 82%!

#### Samlende beskrivelse:

Vedr. BPD/femurlængde er der fundet to undersøgelser der har vist størst sensitivitet ved anvendelse af ratioen fremfor BPD og femur hver for sig Sensitivitet 40 %, specificitet 97,8,% FPR 2,2 % Ratio  $\geq 1.8$ . Brumfield et al.,1989. Lockwood et al., 1987. Fandt med et cut off på 1.5 SD en DR på 50-60 % for en FPR på 6 %. Shah et al fandt noget mindre værdi af denne ratio som markør nemlig sensitivitet 18 % og specificitet på 94 % og FPR 82 %!

Flere undersøgelser viser at den forskel, der er til stede i CI hos børn med DS først bliver mere udtalt efter 2. trimester.( Perry et al., 1984, Shah et al.,1990. Schmidt-Sidor et al.,1990) Stort set alle undersøgelser lavet på CI i andet trimester viser kun lille og ikke klinisk brugbar forskel eller ingen forskel i CI(Lockwood et al.,1987;Brumfield et al.,1989; Shah et al.,1990; Borell, et al.,1996; Perry et al.,1984; lim et al., 2004; Rosati et al.,1999).

Vedrørende FTD og TCD foreligger der ikke tilstrækkeligt store eller mange studier til at underbygge Winter et al.,2000, Bahado-Singh et al.,1992 samt Goldstein et al. 1988. Endvidere kunne Crade ikke eftervise det i et prospektivt studie jf. svar i Am j Obstet Gynecol febr. 1991.

#### Samlet anbefaling vedr. brachycephaly

FTD og TDC: Anbefales ikke anvendt som markør.

CI: Anbefales ikke anvendt som markør.

BPD: Anbefales ikke anvendt som markør.

BPD/femurlængde: Anbefales ikke anvendt som markør.

OFD: Anbefales ikke anvendt som markør.

Det er generelt gældende for alle målene at der er divergerende fund, samt at kun en enkelt undersøgelse har undersøgt etnicitetens indflydelse. Undersøgelserne er generelt af ældre dato.. (Evidensgrad III) (Styrke C)

Referenceliste for brachycephaly:

- 1.Perry et al. Fetal cephalometry by ultrasound as a procedure for the prenatal detection of Down's syndrome. Br J Obstet Gynecol 1984.
- 2.Lockwood et al. A sonographic screening method for Down Syndrome. Am J obstet gynecol 1987;157(4):03-8.
- 3.Brumfield et al. Sonographic measurements and ratios in fetuses with Down Syndrome. Obstet Gynecol 1989;73(4):644-46.
- 4.Shah et al. Biparietal diameter/femur length ratio, cephalic index, and femur length measurements: not reliable screening techniques for Down syndrome. Obstet Gynecol 1990;75(2):186-8
- 5.Schmidt-Sidor et al. Brain growth in Down syndrome subjects 15 to 22 weeks of gestational age and birth to 60 months. Clin. Neuropathol 1990; 9(4):181-90.
- 6.Goldstein et al. Sonographic assessment of the frontal lobe: A potential tool for prenatal diagnosis of microcephaly. Am J Obst gynecol 1988;158:1057-62
- 7.Crade et al. Frontothalamic measurement in the second trimester of pregnancy. Am J Obst gynecol 1991;164(2):704-5.
- 8.Bahado-Singh et al. Fetuses with Down syndrome have disproportionately shortened frontal lobe dimensions on ultrasonographic examination. Am J Obstet Gynecol. 1992;167(4):1009-14.
- 9.Borell et al. brachycephaly is ineffective for detection of down syndrome in early midtrimester fetuses. Early Human Development 1997;47:57-61.
- 10.Stempfle et al. Skeletal abnormalities in fetuses with Down's syndrome: a radiographic post mortem study. Pediatr radiol 1999;29:682-88.
- 11.Rosati et al. Early transvaginal measurement of cephalic index for the detection of Down syndrome fetuses. Fetal Diagn Ther 1999;14:38-40.
- 12.Winter et al. cerebellar and frontal lobe hypoplasia in fetuses with trisomy 21: Usefulness as combined
- 13.Lim et al. Cephalic index is not a useful sonographic marker for trisomy 21 and trisomy 18. Fetal Diagn Ther 2004;19:491-95.

## Ansigtsvinkel / Facial angle (FA) / Frontomaxillary angle (FMF)



Fladt ansigt er et almindelig fænotypisk træk hos individer med Down syndrom. Radiologiske studier har vist at personer med Down Syndrom, har dorsal placering af maxillen. Dette har ført til undersøgelser af mulighed for at anvende FA som screening for Down syndrom også i 2. trimester. FA/FMF defineres som vinklen mellem den øverste overflade af ganen og forsiden af os frontalis og er beskrevet målt både ved 2D og 3D teknik.

Sonec et al. publicerede i 2007 et retrospektivt studie der undersøgte ansigtsvinkelen på lagrede ansigtsprofil billeder taget før amniocentese uge 14-24, af 100 fostre med normal karyotype og 34 fostre med trisomi 21. Det er ikke angivet om populationen forinden er 1. trimesterscreenet. Man fandt at FA var signifikant højere hos fostre med trisomi 21 end euploide fostre. Detektionsraten var 85 % for en falsk positiv rate på 5 %. I tillæg fandt man at FA var uafhængig af tilstedeværelse af eller mangel på næseben men var gestationsalder afhængig. Der er angivet LR for forskellige ansigtsvinkler. Forfattergruppen konkluderede at måling af FA sandsynligvis kan bruges i 2. trimester screening for Down syndrom, men anfører også at det er brug for prospektive studier for at konfirmere dette.

Molina et al. beskrev i 2008 et prospektivt studie hvor man med 3D undersøgte ansigtsvinkelen på 150 euploide fostre og 23 fostre med trisomi 21. Skanningerne blev foretaget i uge 16 – 25. Undersøgelsespopulationen var ikke 1. trimester screenet. Forfattergruppen fandt signifikant større FA hos Down syndrom fostrene end hos de euploide. Men modsat Sonec et al. fandt de at FA var gestationsalder uafhængig, og i det nævnte gestationsalderområde var 95 percentilen 88,5 grader. FA var dog ikke uafhængig af tilstedeværelse eller fravær af næseben. Detektionsraten var 65 % med en falsk positiv rate på 5 %. Man konkluderede at måling af FA er en sensitiv metode til screening for Down syndrom i 2. trimester og at det kan bruges sammen med undersøgelse af næseben og prænasalt ødem (prenasal thickness), som kan ses i samme ultralydsbillede.

Sooklim et al publicerede i 2010 et prospektivt studie af 403 fostre inklusive 10 med Down syndrom. Populationen var Thai kvinder med høj risiko for Down syndrom (hovedsagelig aetas) der ikke var 1. trimester risikovurderet. Skanningerne blev udført i uge 16-20. I 57 tilfælde var det ikke teknisk muligt at måle ansigtsvinklen pga. fosterets lejring. Man fandt at FA var signifikant større hos fostre med Down syndrom. I samme undersøgelse finder man at næseben(NB) og især BPD:

NB ratio også kan bruges til at detektere Down syndrom. Ved at kombinere BPD:NB ratio og FA > 90 grader fandt man en detektionsrate på 50 % med en falsk positivrate på 4,4 %. Sooklim et al fandt at FA var gestationsalder uafhængig.

I Obido et al's prospektive case control studie fra 2009 var der 201 euploide fostre og 21 fostre med Down syndrom skannet i uge 16 til 22 hvor der allerede var optagelser af NB. Populationen var ikke 1. trimester risikovurderet. Man fandt at FA og NB var uafhængige markører og at der var association mellem FA og Down syndrom, men at brug af FA kun forbedrede detektionsraten for Down syndrom minimalt ikke signifikant. FA fandtes i dette studie gestationsalderafhængig.

#### Konklusion:

Der er enighed om at Down syndrom fostre har større FA end euploide fostre (> 89-90 grader). Det er uafklaret om FA er gestationsalder afhængig og om der er etniske forskelle. Flere og større studier er nødvendige for at afklare dette. FA er ikke en så stærk markør som NB, og der er meget, der tyder på, at næseben (NB) er bedre og nemmere at anvende, og hvis man anvender NB, er der ingen signifikant gevinst ved at supplere med FMF.(Evidensgrad II)

Der foreligger ikke studier der undersøger dens anvendelighed på en population der er 1. trimester risikovurderet. Den anbefales derfor ikke brugt på denne population. Pga. usikkerhed om evt. gestations alder afhængighed og evt. etniske forskelle er den ej heller umiddelbart anvendelig som Down syndrom screening i 2. trimester på fostre hvor der ikke er foretaget 1. trimester risikovurdering. Konklusionen er, at der nok er en sammenhæng mellem FA og DS risiko, men denne er ikke endeligt afdækket på nuværende tidspunkt og FA er derfor næppe praktisk anvendelig endnu.(Styrke C)

#### Referencer:

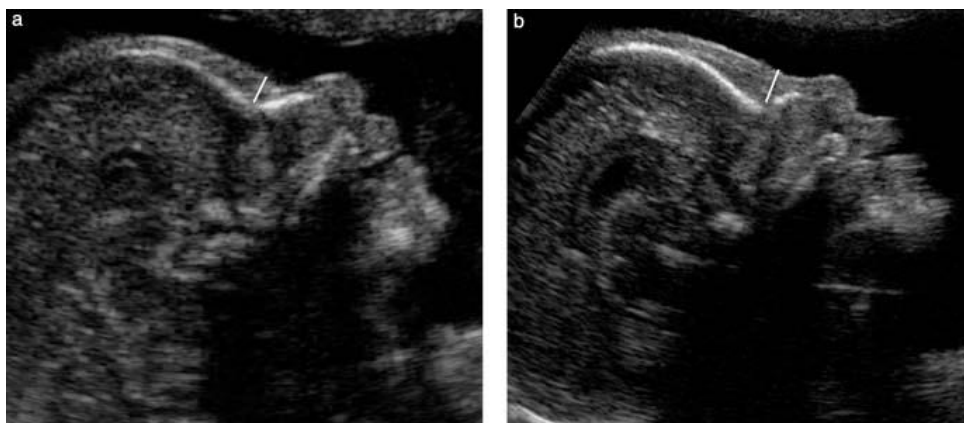
Sonek J et al. Frontomaxillary facial angles in screening for trisomy 21 at 14-23 weeks' gestation. Am J Obst Gynecol 2007; 197(2):160.e1-5

Sooklim R et al. Fetal facial sonographic markers for second trimester Down syndrome screening in a Thai population. Int J of Gynecol and Obst 2010 Nov;111(2):144-7. Epub 2010 Aug 3.

Odibo AO et al. Does the combination of fronto-maxillary facial angle and nasal bone evaluation improve the detection of Down syndrome in the second trimester? Prenatal Diagnosis 2009; 29, Issue 10, 947-951

Molina F, Nicolaidis KH et al. Frontomaxillary facial angle in trisomy 21 fetuses at 16-24 weeks of gestation. UOG 2008 ;31(4): 384-7.

## Prenasal skin thickness (PT)



Dette måles med fostret i mid-sagittal snit med transduceren parallel med eller under 30 graders vinkel i forhold til et længdesnit af næseknoglen. PT defineres herefter som den korteste måling mellem den yderste nederste kant af frontal knoglen (eller den yderste øverste del af næseknoglen, hvis den er tilstede) og ydersiden af huden. (se billede)

I en population af 254 normale fostre og 25 fostre med Down syndrom (DS), som blev skannet mellem 15 og 33 uger målt PT og desuden næseben (NB), her fandt man den mediane MoM for PT 1,12 for normale og 1,35 for DS, mens den for NB var hhv. 1,03 og 0,81. Mere signifikant var ratioen PT/NB MoM med hhv. 0,63 og 0,96. (Maymon)

I et studie af 135 normale og 26 Down fostre i uge 16-24 øgedes PT hos de normale fra en middelværdi på 2.4 mm til 4.6 mm i denne periode, intra- og interobservatørvariation var indenfor 1 mm. Hos DS fostrene var PT signifikant større og i 19 (73.1 %) cases var den over 95(th) percentilen..(Evidensgrad II)

Disse resultater virker lovende, og vurdering af fostrets profil rummer utvivlsomt muligheder. Sammen med måling af PT kan man som anført ovenfor ofte vurdere næsebenet og desuden FA/FMF, og disse 3 parametre vurderes fra Nicolaidis' gruppe at have en fremtid som de "nye" 2. trimester markører, men endnu ikke fuldt implementerbare. (Styrke C)

### Referencer:

Maymon R et al. A model for second-trimester Down syndrome sonographic screening based on facial landmarks and digit length measurement. UOG 2006; 27(3):290-5

N. Persico et al. Prenasal thickness in trisomy-21 fetuses at 16–24 weeks of gestation. UOG 2008; 32: 751–754

## Næsebens a- eller hypoplasi



Der skelnes mellem fravær af næseben eller kort næseben som markør, og indtil videre er der kun få publicerede studier.

Næseben som markør har en meget stor begrænsning i screeningssammenhæng, men kan være en god markør i de tilfælde, hvor man er sikker på at man kan vurdere det. Næsebenet kan ikke undersøges hos alle fostre p.gr.a. beliggenhed og krav til insonationsvinklen, som skal være  $90^\circ$  i forhold til næsens longitudinelle akse. Ændres vinklen kan næsebenet vurderes falskt for kort eller fraværende og det vil øge falsk positiv raten. I nogle studier har det kun været muligt at vurdere næsebenet i 65-75 % af tilfældene. Ossification af næsebenet sker senere hos fostre med Down syndrom, men er også raceafhængig og sker senere hos normale asiater og negroide fostre. Forekomst af manglende næseben hos normale fostre i uge 15-22 kan således variere mellem 0,5 og 8,8 % afhængig af race. (Evidensgrad II). Manglede næseben hos fostre, der har gennemgået 1. trimester risikovurdering (med nakkefold og doubletest) har en DR på 30-40 %. I et enkelt case control studie af højrisiko graviditeter (risiko højere end 1:274 i 1. trimester, som ikke umiddelbart ønskede CVS) var DR på 41 %, med en falsk positiv rate på 0, og var p.gr.a. den lave FPR en meget stærk enkeltmarkør. I dette studie fik alle højrisiko gravide en 2. trimesterskanning med genetisk sonogram, som havde en DR på 83 % uden næseben, og 90 % med næseben inkluderet som markør. En lignende DR på 90 % er fundet i et multicenterstudie med 13 centre. Afkortet næseben med en cutoff værdi på 2,5 mm er brugt i et enkelt case-control studie, hvor resultaterne er poollet med manglende næseben og samlet giver det en LR på 6,9. (Evidensgrad II-III)

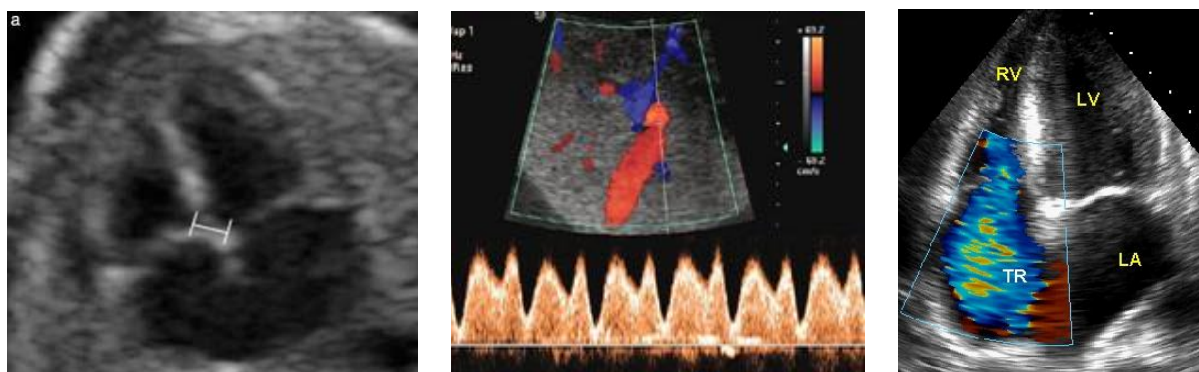
Vurdering af næsebenet kan således være et værdifuldt supplement til de traditionelle 2. trimestermarkører givet de ovenstående høje DR. Imidlertid kan undersøgelsen være vanskelig p.gra fosterets beliggenhed, og det er endnu for tidligt at forudsætte, at den kan implementeres fuldt. Hvis man imidlertid har en teknisk sufficient skanning, som viser næsebens a- eller hypoplasi, må dette anbefales at være indikation for amniocentese med karyotypebestemmelse (Styrke C)

### Litteratur

Cicero S. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 15-18. Nasal bone hypoplasia in fetuses with Trisomi 21 at 15-22 weeks' gestation.

Vintzileos A. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 905-908. Absent nasal bone in the prenatal detection of fetuses with trisomi 21 in a high-risk population.

## Symmetrisk offset af AV klapper, Ductus venosus flow og Tricuspidalinsufficiens



Få studier har vist, at nedsat mitral klap – trikuspidal klap afstand (MTD) kan være en Down syndrom markør også uden, at der er egentlige hjertemisdannelser.

I et retrospektivt case-control studie fra 2010 med 57 DS foster og 634 raske kontroller fandt Grace et al. positiv korrelation mellem MTD og gestationsalderen og negativ korrelation mellem MTD og trisomi 21. Med en cut-off på 5 percentilen fandt man detektionsrate for DS på 70 % med en falsk positiv rate på 3,8 %. Man konkluderede, at MTD ser ud til at være en god DS markør, men at der er behov for prospektive studier for at konfirmere fundet. I 2002 og 2005 publicerede Fredouille resultatet fra patologiske studier af hhv. 52 og 213 aborterede fostre med trisomi og fandt, at 63 % havde lineær insertion af A-V klapperne uden septumdefekter.

I et prospektivt studie fra 2007 undersøgte Thansathit et al. 169 normale thai fostre mellem uge 18 og 40, og fandt en positiv korrelation mellem MTD og gestationsalderen og signifikant forskel i normalområdet for thai fostre i forhold til data publiceret på kaukasiske fostre.

Der findes ingen publicerede data for TI eller DV i 2. trim. hos fostre, hvor risikoberegning for DS er foretaget i 1. trim. Der findes derimod enkelte studier med undersøgelse af TI og/eller DV i 2. trim. som markør for DS uden forudgående risikoberegning. De fleste af disse studier har undersøgt høj risiko gravide, typisk forud for amniocentese, hyppigst på baggrund af høj maternel alder.

I et nyligt tysk studie undersøgte man 870 fostre mellem uge 14-17+6. Geipel & al. 2010 testede performance af de klassiske bløde markører for DS samt nakkeødem, manglende/hypoplastisk NB, DV og TI. De fandt 37 fostre med trisomi 21 samt 12 med trisomi 13 eller 18. TI havde sensitivitet 27 % med FP 4,6% for DS (LR+5,9, LR- 0,76). DV havde sensitivitet 24 % med FPR 1,5 % for DS (LR+15,1, LR- 0,77).

I en population henvist til amniocentese primært pga aetas undersøgte Stressig et al. performance af maternel alder, manglende NB samt TI og DV. De fandt 3613 euploide fostre og 35 fostre med DS. TI havde sensitivitet 11,4 %, FPR 1,5 % og LR 7,4. For DV var sensitivitet 14,3 %, FPR 1,7 % og LR 8,6.

Ved beregning for fikseret FPR på 5 % ville sensitivitet for DS baseret på maternel alder og tilstedeværelse af DV være 34 %, TI 32 % og NB 31% samt 38 % ved tilstedeværelse af min. én af de 3 markører, mens maternel alder anvendt alene havde sensitivitet 29%.

ROC kurve analyse viste kun en marginal forbedring af screeningen ved medtagelse af markørerne i forhold til maternel alder alene.

Forud for amniocentese undersøgte deVore i 2000 80 fostre med trisomi 21 og en kontrolgruppe på 2000 euploide fostre. Ved anvendelse af markørerne nakkeødem, CNS-misdannelser, hyperekkogen tarm og pyelectasi påvistes detektion rate (DR) 75 % for DS med FPR 5,9%. Ved tillæg af kardiovaskulære fund som ventrikelseptumdefekt, outflow tract abnormalitet, højre-venstre kammer ubalance, TI, mitral insufficiens (MI) og perikardieekssudat steg DR til 91 % med FP 14 %.

Ved multipel regressionsanalyse var MI ikke selvstændig markør, mens TI var selvstændig markør med DR 29 % of FP 1,7 %. DV blev ikke undersøgt.

I et thailandsk studie af Anuwutnavin af 395 højrisiko graviditeter, hvor man undersøgte føtal karyotype, fandt man ved GA 17-23 uger en sensitivitet af TI på 40 % (2/5) som markør for DS med FPR 3,8 % og PPV 11 %. Af de kromosomalt raske fostre med TI havde 14 % (2/14) kongenit hjertefejl.

### **Konklusion:**

Nedsat mitralklap-trikuspidalklap afstand ser ud til at kunne blive en brugbar DS markør. Anvendeligheden er endnu ikke fuldt belyst, og det er uafklaret, om der er etniske forskelle for normalområdet. (Evidensgrad III). Vi anbefaler derfor at afvente yderligere studier, før markøren anvendes i risikovurderingen for trisomi 21. TI og DV i 2. trimester kan anvendes som selvstændige markører for DS med relativt lav sensitivitet, men nogenlunde god specificitet. Alle undersøgelser med anvendelse af multiple markører, herunder TI og DV sammen med andre markører, har høj FPR. (Styrke C)

### Referencer:

D. Grace, P Eggers; J.C. Glantz and T. Ozcan. Mitral valve-tricuspid valve distance as a sonographic marker of trisomi 21. *Ultrasonnd Obstet Gynecol* 2010; 35: 172-177.

Fredouille C, Baschet N, Morice JE, Soulier M, Liprandi A, Piercecchi-Marti MD, Gonzales M, Duyme M.. Linear insertion of the atrioventricular valves without defect. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2005 May;98(5):549-55.

Fredouille C, Piercecchi-Marti MD, Liprandi A, Duyme M, Gonzales M, Bigi N, Roualt F. Pellisier JF. Linear insertion of the atrioventricular valves without septal defect: a new anatomical landmark for Down`s syndrome. *Fetal Diagn Ther.* 2002 May-Jun;17(3):188-92.

Tansathit T, Uerpairokit B. Normal offset of the tricuspid septal leaflet in Thai fetuses. Nuchal fold thickness, nasal bone absense or hypoplasia, ductus venosus reversed flow and tricuspid valve regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 in the early second trimester. *J Med Assoc Thai* 2007 Sept; 90(9):1738-43.

Geipel A, Willruth A, Vieten J, Gembruch U, Berg C. Nuchal fold thickness, nasal bone absense or hypoplasia, ductus venosus reversed flow and tricuspid valve regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 in the early second trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 May;35(5):535-9.

Stressig R, Kozlowski P; Froehlich S, Siegmann HJ, Hammer R, Blumenstock G; Kagan KO. Second trimester screening for trisomy 21 by maternal age and the additional assessment of the ductus venosus, the tricuspid blood flow or the nose bone. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 May 19. [Epub ahead of print].

DeVore GR. Trisomy 21: 91 % detection rate using second trimester ultrasound markers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 16:133-41

Anuwutnavin S, Wanitpongpan P, Chanprapaph P. Specificity of fetal regurgitation in prediction of Down syndrome in Thai fetuses at 17-23 weeks of gestation. *J Med Assoc Thai.* 2009 Sep;92(9):1123-30.

### **Nakkeødem (nuchal fold)**



Sammenhængen mellem fortykket nuchal (skin) fold / nakkeødem og Down syndrom blev første gang beskrevet af Beryl Benacerraf i 1985. Efterfølgende blev det vist at i 2. trimester havde 40 – 50 % af fostre med Down syndrom nakkeødem ( $\geq 6$  mm) med en falsk positiv rate på 0,1 % og nakkeødem er således en af de stærkeste markører for Down syndrom, vi kender.

Der er vigtigt at skelne mellem nakkefold (nuchal translucency), som måles i 1. trimester og nakkeødem som måles i 2. trimester. Nakkeødemet måles anderledes end 1. trimester nakkefold. Der måles i et transverselt snit, hvor cerebellum er synlig. Der måles fra ydersiden af os occipitalis til ydersiden af huden. Der skelnes i de fleste studier mellem normale værdier under 6 mm, og forhøjede værdier over eller lig med 6 mm. I enkelte studier er anvendt 5 mm som grænseværdi. I de fleste studier er gestationsalderen uge 14-21, enkelte helt op til uge 24.

Hos fostre, hvor der ikke er foretaget 1. trimester risikovurdering findes detektions rate på 40-50 % med falsk positiv rate på 0,1 % for Down syndrom. Positiv likelihood ratio for nuchal fold / nakkeødem er 53,05. Negativ likelihood ratio for nuchal fold / nakkeødem er 0,67

Hvis andre markører tilføjes, øges screeningsperformance (ex kombineret med kort femur – DR 75 %, FPR 2 %) (Evidensgrad II)

Maymon et al. undersøgte om der er sammenhæng med nakkefold i 1. trimester og nakkeødem i 2. trimester. 224 normale fostre og 19 fostre med Downs syndrom indgik i undersøgelsen. Populationen var screenet med nakkefold i 1. trimester og fik foretaget måling af nuchal fold / nakkeødem i 2. trimester. Der er som anført ingen statistisk signifikant sammenhæng mellem nakkefold i 1. trimester og nakkeødem i 2. trimester, hverken hos fostre med Downs syndrom eller hos normale fostre, så ved at måle nakkeødem i 2. trimester på en 1. trimester screenet population opnår man en stigning i detektionsraten fra 87 % til 94 % med en falsk – positiv rate på 5 %.

Nakkefold og nakkeødem i 1. og 2. trimester er således ikke som man umiddelbart skulle tro indbyrdes afhængige markører for Down syndrom og kan derfor anvendes i et genetisk sonogram (Evidensgrad II-III) (Styrke B)

#### Referencer:

Maymon R. Correlation between nuchal translucency and nuchal skinfold in Down syndrome and unaffected fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:501-505.

Benacerraf B. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151:1078-1079

Benacerraf B. Sonographic identification of second trimester fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 157:1146

Nyberg DA, et al. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001;20:1053-63

Bromley B. The genetic sonogram, a method for risk assessment for Down syndrome in the mid trimester. *J Ultrasound Med* 2002;10:1087-1096.

Nicolaides K. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 313-21

#### **Navlesnorscyste DQ 270A**



Incidensen af navlesnorscyster i 1. trimester er varierende mellem 0,4-3,4 % (1-3). Forekomsten af navlesnorscyster i 2. og 3. trimester er ukendt og alle relevante publikationer er retrospektive, små serier af case reports (4-7). Hovedparten af 1. trimester cysterne er forbigående fund uden betydning for outcome og ved isolerede tilfælde anbefales kromosomundersøgelse i 1. trimester ikke (1,8). Prognosen for persisterende cyster synes at være sammenlignelig med 2. trimester cysterne (2). Fostre med navlesnorscyster har en øget risiko for medfødte misdannelser. Hyppigheden af misdannelser ved navlesnorscyster i 2. og 3. trimester varierer fra 38-100 % (1,2,6,9). Den stærkeste association findes mellem navlesnorscyster og bugvægsdefekter, herunder omphalocele (14,9) og persisterende urachus (20-23).

Hyppigheden af kromosomfejl, herunder trisomi 21 er øget ved navlesnorscyster i 2. og 3. trimester, hvor der ofte samtidig vil være associerede misdannelser. Ved isoleret navlesnorscyste er prognosen bedre end tidligere rapporteret, men kromosomundersøgelse anbefales fortsat uanset antal, placering og størrelse af cysterne (23)(Evidensgard III-IV) (Styrke C-D)

#### Referencer:

Sepulveda W et al. Clinical significance of first trimester umbilical cysts. J Ultrasound Med 1999;18: 95-99.

Ross JA et al. Umbilical cord cysts in early pregnancy. Obstet Gynecol 1997; 89: 442-45.

Ghezzi F et al. Single and multiple umbilical cord cysts in early gestation: two different entities. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;21: 215-19.

Sepulveda W et al. Pseudocyst of the umbilical cord: prenatal sonographic appearance and clinical significance. Obstet Gynecol 1999;93: 377-381.

Alimoglu E et al. Umbilical cord pseudocyst in a fetus with Down syndrome. Prenat Diagn 2006;26: 193-194.

Shipp TD et al. sonographically detected abnormalities of the umbilical cord. Int J Gynaecol Obstet 1995;48: 179-185.

Chen CP et al. Prenatal diagnosis of omphalocele associated with umbilical cord cyst. Acta Obstet Gynecol Scand 1995;74: 832-835.

Rempen A. Sonographic first-trimester diagnosis of umbilical cord cyst. J Clin Ultrasound 1989;1:53-55.

Smith GN et al. The sonographic finding of persistent umbilical cord cystic masses is associated with lethal aneuploidy and/or congenital anomalies. Prenat Diagn 1996;16: 1141-1147.

Pal K et al. Allantoic cyst and patent urachus. Indian J Pediatr 2008;76: 221-223.

Jona JZ. Allantoic cyst and persistent urachal-allantoic communication: a rare umbilical anomaly. J Pediatr Surg 1998; 33:1441-1442.

Fuchs F et al. Prenatal diagnosis of a patent urachus cyst with the use of 2D, 3D, 4D ultrasound and fetal magnetic resonance imaging. Fetal Diagn Ther 2008;24: 444-447.

Zangen R et al. Umbilical cord cysts in the second and third trimesters: significance and prenatal approach. Ultrasound Obstet Gynecol 2010;36: 296-301.

## Pyelektasi DQ620C, DQ620D



Pyelektasi defineres i forhold til risiko for Down syndrom som et nyrepelvis med anteroposterior diameter  $\geq 4$  mm i et transverselt snit. Skønsmæssigt har ca. 17 % af fostre med Down syndrom pyelektasi. Isoleret pyelaktasi ses imidlertid kun sjældent hos DS fostre, i tre separate studier er dette kun angivet i 1:300 fostre med isoleret pyelaktasi. Skønt LR angives til 1,9 i Smith-Bindmans store metaanalyse, gik CI under 1,0, hvilket har medført, at man altså nu ikke betragter pyelektasi som en brugbar markør for DS, når den optræder isoleret. (Evidensgrad I)

Referencer for pyelektasi:

M. Bethune. Literature Review and suggested protocol for managing ultrasound soft markers for Down syndrome: Thickened nuchal fold, echogenic bowel, shortened femur, shortened humerus, pyelectasis and absent or hypoplastic nasal bone. Australas Radiol. 2007;51:324-9.

Benacerraf BR.. The history of the second-trimester sonographic markers for detecting fetal Down syndrome, and their current role in obstetric practice. Prenat. Diagn.2010;30: 644-652.

## Ekkogent fokus / Echogenic intracardiac focus (EIF) DQ294



Ekkogent fokus i hjertet (EIF) defineres som et ekkogent område i hjertet, som har ekkogenecitet svarende til knogle. Det skal kunne påvises i mindst 2 ud af 4 forskellige snit ved hjerteundersøgelse. Det findes forholdsvis hyppigt - beskrevet op til 6 % incidens - ved rutine gennemskanning og kan optræde enkeltvis eller som multiple. Det ses hyppigere hos asiater. EIF repræsenterer en mikroforkalkning/fibrose sv. til papillærmusklen og udgør i sig selv ingen risiko for kardiell dysfunktion.

I 1990'erne udkom flere artikler, som pegede på en sammenhæng mellem Down syndrom og ekkogent fokus, bl.a. viste et studie at 16 % af fostre med DS havde ekkogent fokus mod 2 % af euploide fostre (Roberts), og en metaanalyse fra 2003 viste at mellem 15 % og 30 % af fostre med DS havde EIF i modsætning til kun 4 % af euploide fostre (Sotiriadis).

Problemet med disse undersøgelser er for stort set alles vedkommende, at undersøgelserne blev gjort på høj-risiko populationer, og hvis man applicerer undersøgelsen for EIF på en almindelig lav-risiko population, forsvinder associationen i alle nyere studier. Endvidere har man beskrevet, at hvis man ser EIF hos gravide med lav risiko baseret på 2. trimester serum screening, ændrer forekomsten af EIF på hendes risiko. Således viser et stort studie, som involverede 42.964 gravide < 35 år (Shanks), at der i denne gruppe ikke kunne påvises en øget risiko for Down syndrom, hvis der blev set isoleret EIF, og man konkluderede derfor, at fund af EIF ikke kunne indicere amniocentese.

I flere nyere artikler, (bl.a. Betune, Huang) konkluderer man ligeledes, at en isoleret påvist EIF ikke vil give øget risiko for Down syndrom, og slet ikke, hvis den gravide tidligere har fået udført en risikovurdering, enten nakkefoldskanning, serum screening eller kombination af disse, idet den langt overvejende del af de kromosomsyge fostre vil være fundet v.hj.a. en af disse metoder – og fund af en markør hos disse stort set altid vil være et falsk-positiv fund og skal opfattes som en normal variant.(Evidensgrad III)

Referencer:

Shipp TD et al. The frequency of the detection of fetal echogenic intracardiac foci with respect to maternal race. UOG 2000; 15: 460-462

Roberts DJ et al. Cardiac histologic pathology characteristic of trisomies 13 and 21. Hum Pathol 1992; 23: 1130–1140

Sotiriadis A, et al. Diagnostic performance of intracardiac echogenic foci for Down syndrome: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2003; 101:1009–1016.

Shanks AL, et al. Echogenic intracardiac foci: associated with increased risk for fetal trisomy 21 or not? J Ultrasound Med 2009;28:1639-1643.

Bethune M. Management options for echogenic intracardiac focus and choroid plexus cysts: a review including Australian Association of Obstetrical and Gynaecological Ultrasonologists consensus statement. Australas Radiol 2007;51:324-329

Huang SY et al. Intracardiac echogenic focus and trisomy 21 in a population previously evaluated by 1. trimester combined screening. Acta 2010.Aug.89(8)1017-1023.

### **Ekkogene tarme ZRUA01**



Ved ekkogene tarme skal ekkogeneciteten mindst være på niveau med knogleekko, fx bækkenknoglerne. Det er vigtigt, at ultralydsapparatet er korrekt indstillet mht. gain, kontrast osv., idet der ellers er en betydelig overrepræsentation.

Nyberg var den første til at beskrive fænomenet og den mulige sammenhæng med Down syndrom, og viste, at 7 % af fostre med ekkogen tarm havde Down syndrom. I senere litteratur er der beskrevet meget stor variation af sensitiviteten, svingende fra 3,3 % til 27 %, muligvis betinget af den ovennævnte betydning af apparaturet. Et studie med 9067 gravide fandt ekkogen tarm hos 56, af disse havde 3 Down syndrom.

Skønsmæssigt vil ca. 35 % af fostre med ET have en underliggende patologi. Fundet kan have forskellig ætiologi, og ikke kun Down syndrom bør overvejes som forklaring på fundet. Blødning i første trimester er en hyppig årsag (opstår da fostret sluger intraamniotisk forekommende blod), endvidere ses ekkogene tarme ved føtale infektioner, især CMV. Ekkogene tarme kan ses ved cystisk fibrose hos fostret pga. den anderledes sammensætning af mekonium ved denne sygdom,

og der vil ofte være ledsagende tarmdilatation. I litteraturen angives a priori risikoen for CF hos fostre med ET til at være mellem 1 og 10%, dette afspejler etnisk variation/forekomst af CF og formentlig også den diagnostiske usikkerhed afhængig af apparatur mv. En nylig fransk opgørelse fra et område med forholdsvis høj prævalens af CF (Scotet) fandt, at 8 % af fostre med ekkogene tarme havde CF. Anden ætiologi kan være IUGR og tarm malformationer fx atresi, men hos størstedelen er der blot tale om et uforklarligt, forbigående fænomen.

Det kan derfor – udover DS risiko som indikation - være indiceret med amniocentese mhp afklaring af disse problemstillinger, især cystisk fibrose, ligesom det er relevant at supplere med TORCH titre, alternativt PCR undersøgelse på amnionvæsken for at undersøge for evt. infektion, overvejende CMV.(Styrke B-C)

Referencer:

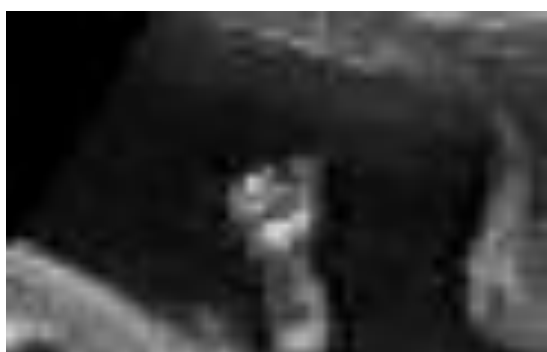
Nyberg DA et al. Prenatal sonographic findings of Down syndrome: review of 94 cases. UOG 1990;76:370-377.

Iruretagoyena JI et al. Outcomes for fetal echogenic bowel during the second trimester ultrasound J Matern Fetal Neonatal Med. 2010; 23:1271-1273.

M. Bethune. Literature Review and suggested protocol for managing ultrasound soft markers for Down syndrome: Thickened nuchal fold, echogenic bowel, shortened femur, shortened humerus, pyelectasis and absent or hypoplastic nasal bone. Australas Radiol. 2007;51:324-9.

Scotet V et al. Focus on cystic fibrosis and other disorders evidenced in fetuses with sonographic finding of echogenic bowel: 16-year report from Brittany, France. Am J of Obst and Gynecol 2010 (6):592.e1-592.e6

## Sandal gap DQ668



Sandal gap, dvs. øget afstand mellem 1. og 2. tå, har traditionelt været regnet for en markør for Down syndrom – sammen med andre ”minor” markører som fx clinodactyli, kort ørelængde m.fl. Ingen af disse viser sig nu at være praktisk anvendelige, idet de oftest kun er beskrevet sammen med andre, mere tungtvejende markører, og de har resulteret i høje falsk-positive rater. I en stor gennemgang af 176 graviditeter med Down syndrom fostre (Hobbins), var sensitiviteten for sandal gap så lav som 3 % og var den markør af 6 mulige, som havde den laveste sensitivitet.

Sandal gap kan derfor ikke opfattes som en betydende markør, og medmindre den optræder sammen med andre markører eller misdannelser, skal der ikke tages notits af et sådant fund. (Styrke B)

Referencer:

Hobbins JC et al. An 8-center study to evaluate the utility of mid-term genetic sonograms among high-risk pregnancies. *J Ultrasound Med* 2003; 22(1):33-8

Ranzini AC et al. Sonographic identification of fetuses with Down syndrome in the third trimester: a matched control study. *Obstet Gynecol* 1999; 93(5 Pt 1):702-6.

Nicolaides KH et al. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992; 340: 704-7

## Små biometrier

Små fostre har en øget risiko for patologi, bl.a. misdannelser og kromosomanomali.

Følgende er hentet fra FØTO Sandbjerg guidelinen "Små biometrier" og henviser til de overvejelser, man bør gøre sig, hvis man ved en 2. trimester skanning (uge 16-22) ser afvigende vækst i forhold til det forventede eller iforhold til en tidligere skanning, som inkluderede gestationsalderbestemmelse.

*Hvis BPD > 7 dage mindre end forventet i forhold til sikker sidste menstruation:* Blandt andre ting er en øget risiko for alvorlige malformationer og kromosomanomalier: Der er øget risiko for alle medfødte malformationer (OR 1,12), kromosomanomali (OR 1,64), Down Syndrom (OR 1,37).

På denne baggrund anbefales det i "Små biometrier" guideline, at man overvejer karyotypering ved påvisning af retarderet vækst. Hvis der udover dette tillige kan påvises bløde markører og/eller misdannelse(r), vil der være yderligere indikation for amniocentese.

Referencer:

1. "Guideline for små biometrier ved gestationsalder under 22 uger". [www.dsog.dk](http://www.dsog.dk), 2008
2. Nikkila A et al. Fetal growth and congenital malformations. *UOG*, 2007,29: 289–295.

## Kort femur/humerus DQ724

Kort humerus og femur er begge beskrevet at øge risikoen for kromosomsygdom hos fostret. Kort femur og humerus defineres som værende mindre end 5 percentilen, ses ved sammenligning med referencekurve i ASTAIA (Chitty). Man må forsøge at udelukke, at den korte knogle skyldes en egentlig knogle/skeletdysplasi, ligesom tidligt indsættende IUGR også kan vise sig ved korte knogler, så man bør ved skanningen se efter andre parametre, som evt. kunne tyde på en af disse

tilstande. Traditionelt har man udelukkende anvendt femurlængden under rutine gennemskanning i 2. trimester (sensitivitet 40-50 % og falsk positiv rate 7 %), men humerusrængden har senere vist sig at være en mere pålidelig markør for Down syndrom (sensitivitet 50-54 % og falsk positiv rate 5-6 %) og bør nu anses som en fast del af skanningen. I DSOG guideline konkluderer man, at pga. nyere studier med hhv. 72 og 46 fostre undersøgt pga. isoleret kort femur uden fund af Down syndrom, er der ingen indikation for amniocentese, hvis kort femur påvises isoleret hos kvinder med lav risiko efter tidligere nakkefoldsskanning. Hos kvinder, der ikke er 1. trimester risikovurderet, indgår målingen i ASTRAIA risikoberegningsmodul og kan anvendes her. (Styrke B)

#### Referencer:

Guideline ved fund af kort femur ved gennemskanning I 18-20 uger. 2010. [www.dsog.dk](http://www.dsog.dk)

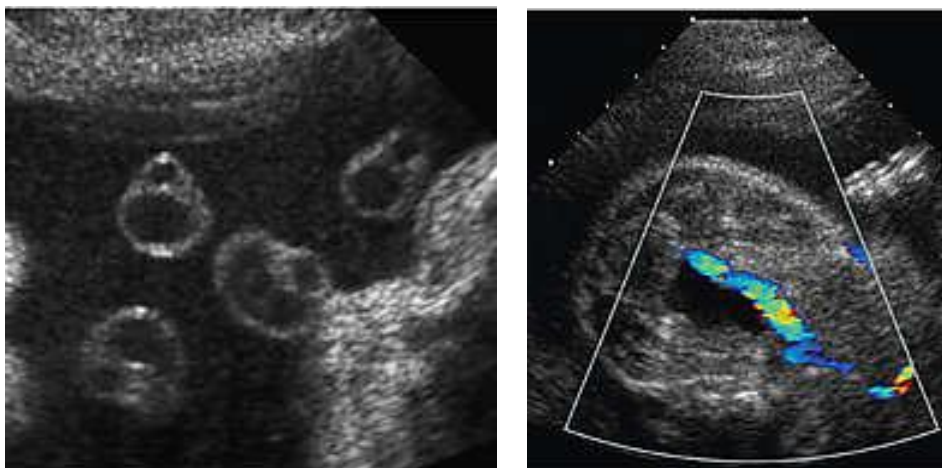
Benacerraf BR.. The history of the second-trimester sonographic markers for detecting fetal Down syndrome, and their current role in obstetric practice. *Prenat. Diagn.*2010;30: 644-652.

Papageorgiou et al. Outcome of fetuses with antenatally diagnosed short femur. *UOG* 2008;31:507-511.

Todros et al. Fetal short femur length in the second trimester and the outcome of pregnancy. *BJOG* 2004;11:83-85.

#### Andre markører:

##### SUA (Single umbilical artery) DQ 280B



SUA er ikke associeret med trisomi 21. SUA findes med samme hyppighed hos Down syndrom fostre, som i baggrundsbefolkningen. (1,2,3,4,5,6,7). (Evidensgrad II)

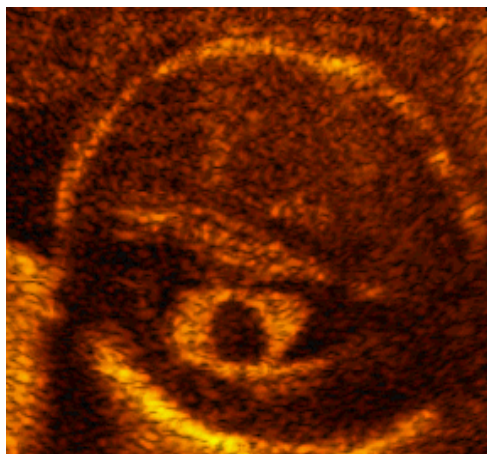
Risikoen for aneuploidi er ikke øget, hvis der ikke findes andre misdannelser (isoleret SUA) (1,2,3,4,6,8,9,10). Ved 2. trimester skanning er SUA isoleret i mere end 95 % af tilfældene, når der tidligere er foretaget 1. trimester risikovurdering sammenlignet med omkring 75 % af de tilfælde, hvor der ikke tidligere er foretaget risikovurdering (10). (Evidensgrad II)

Der er derfor fortsat ikke indikation for karyotypering ved isoleret SUA, men ved fund af SUA og misdannelser anbefales karyotypering af fosteret (1,2,3,5,8,10)(Styrke B)

Referencer:

1. Geipel A. Prenatal diagnosis of single umbilical artery: determination of the absent side, associated anomalies, Doppler findings and perinatal outcome. *UOG* 2000;15:114-117.
2. Gornall, A.S et al. Antenatal detection of a single umbilical artery: does it matter? *Prenat Diagn* 2003;23: 117-123.
3. Martínez-Payo, C et al. Perinatal results following the prenatal ultrasound diagnosis of single umbilical artery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84: 1068-1074.
4. Meng-Hsing, W et al. Prenatal Sonographic Diagnosis of Single Umbilical Artery. *Chin Ultrasound* 1997;25: 425-30.
5. Lee, C-N et al. Perinatal Management and Outcome of Fetuses with Single Umbilical Artery Diagnosed Prenatally. *J Matern Fetal Invest* 2000;8: 156-159.
6. Prucka, S et al. Single umbilical artery: What does it mean for the fetus? A case-control analysis of pathologically ascertained cases. *Genet Med* 2004;6: 54-57.
7. Rembouskos, G et al. Single umbilical artery at 11-14 weeks' gestation: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 567-570.
8. Pierce, BT et al. Perinatal outcome following fetal single umbilical artery diagnosis. *J Mat Fetal Med* 2001;10: 59-63.
9. Van den Hof, MC et al. Fetal Soft Markers in Obstetric Ultrasound. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27(6): 592-612.
10. Dagklis, T et al. Isolated single umbilical artery and fetal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36: 291-295.

### **Plexus choroideus cyster**



Plexus choroideus cyster (PCC) er ikke en Down syndrom markør, idet plexus choroideus cyster ikke er associerede til Down syndrom. PCC optræder ved den sene gennemskanning hos 1-3 % af raske fostre. Prævalensen er ikke signifikant højere hos Down syndrom fostre.

PCC ser ud til at være associeret til trisomi 18, men i fravær af andre sonografiske eller biokemiske tegn på trisomi 18, er fosteret med stor sandsynlighed raskt.

Det er derfor udbredt enighed om, at isoleret PCC ikke er indikation for amniocentese. Fund af kombination af en blød markør for DS og PCC er heller ikke indikation for amniocentese. (Styrke B)

#### Referencer:

1. B. Bromley et al. Choroid plexus cysts: not associated with Down syndrome. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 8 (1996) 232-235.
2. Yoder et al. The second trimester fetus with isolated choroid plexus cysts: a metaanalyse. *Obstetrics and gynecol Vol 93(5. part 2) Supplement, May 1999 p 869-872.*
3. M. Bethune. Management options for echogenic intracardiac focus and choroid plexus cysts: A review including Australian Association of Obstetrical and Gynecological Ultrasonologists consensus statement. *Australasian Radiologi (2007) 51, 324-329.*
4. Filly et al. Choroid plexus cysts and echogenic intracardiac focus in women at lowrisk for chromosomal anomalies. *J Ultrasound Med 2004; 23: 447-9.*
5. Bronsteen et al. Second trimester sonography and trisomi 18: the signify cance of isolated choroid plexus cysts after an examination that includes the fetal hands. *J Ultrasound Med 2004; 23: 241-5.*
6. Ouzounian et al. Isolated choroid plexus cyst or echogenic cardiac focus on prenatal ultrasound: is genetic amniocentesis indicated? *Am J Obstet Gynecol 2007 Jun; 196(6): 595. e 1-3; discussion 595. e.3.*
7. Coco et al. Karyotyping of fetuses with isolated choroid plexus cysts is not justified in an unselected population. *J Ultrasound Med 2004; 23: 899-906.*

## **Biokemiske markører i 2. trimester screening for Down syndrom:**

### **De enkelte markører:**

#### AFP

Alfa Føto-protein er et glykoprotein der kommer fra fosteret. Det bliver først syntetiseret i blommeseækken og senere i fosterets lever. Den biologiske funktion er ukendt. Forhøjet AFP i fostervand og i blod er associeret med føtale malformationer bl.a. neuralrørsdefekter. Desuden er

det fundet at AFP falder i gennemsnit 30 % igennem 2. trimester i graviditeter med et foster med Downs syndrom. (Evidensgrad II)

### Østradiol (uE3 og E3)

Ukonjugeret østradiol er et steroid af føto-placental oprindelse. I maternel serum kan ukonjugeret østradiol måles. Østradiol stiger igenem graviditeten frem mod terminen i en ukompliceret graviditet. Den ukonjugerede del af østradiol vil udgøre ca. 9 % af den samlede østradiolmængde. Lave serum ukonjugeret østradiol-værdier associeres med Down syndrom. (lave niveauer kan også associeres med Smith-Lemli-Opitz syndrom og SLT steroid sulfatase mangel. Man har også fundet at lave mængder ukonjugeret østradiol kan indikere føtal stress igennem graviditeten.(Evidensgrad I-II)

### HCG

Humant chorion gonadotropin er et glykoprotein der secernerer først af trofoblastcellerne af det fertiliserede ovum og derefter af placenta. Det findes i serum fra 6-8 dage efter konceptionen og topper imellem dag 50-80. Høje hCG værdier er associeret med Down syndrom graviditeter. Den frie beta-subunit hCG-beta giver en lidt bedre screeningsperformance. Beta-subunit er forhøjet både i 1. og 2. trimester ved Down syndrom.(Evidensgrad I-II)

### Inhibin A

Inhibinerne er hormoner i proteinform der sekreteres af granulosa celler i ovariet i kvinder og Sertolicellerne i testis i manden. Deres funktion er at suprimere FSH og så har de en lokal parakrin indflydelse på gonaderne. I Down syndrom graviditeter har Inhibin A vist sig at være eleveret i andet trimester x2.(Evidensgrad I-II)

### Tripletest

Tripletest udføres ved at måle AFP, hCG (eller fri hCG-beta) og uE3 i uge 14-20 sammenholdt med moderens alder. Ved en falsk positiv rate på 5 % performer testen alene med en detektionsrate på 60 % ved hCG og 65 % ved hCG-beta. Ved en detektionsrate på 85 % får man en FP rate på 14 %. (Evidensgrad I-II)

### Quadruple test:

Tidlig 2. trimester (uge 14-20) test. Måling af AFP, uE3, frit beta-hCG og Inhibin A sammenholdt med moderens alder. Testen performer ved et cutoff på 1/300 med en detektionsrate på 86 % og en FPR på 6,6 % i SURUSS studiet og ved samme cutoff med en detektionsrate på 85 % og en FPR på 7,3 % i FASTER studiet (måler i uge 15-18). Den performer kun med en DR på 67 % for en 5% FPR ifølge (Evidensgrad I-II)Cuckle.

### Serum integrated test

Papp-A ved GA 10-11 uger, AFP, frit hCG-beta, uE3 og inhibin A ved 14-20 uger. Testen performer ved en cutoff på 1/300 med en detektionsrate på 87-89 med en FP rate på 4,6-5,3 % i SURUSS studiet(måler i uge 14-20) og med en FP rate på 3,6-5,3 ved detektionsrate på 85 % i FASTER studiet (måler i uge 15-18) (Evidensgrad I-II)

Referencer:

Cuckle, H., Wald, N. and Lindenbaum, R. (1984): Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down's syndrome. *Lancet* 1, 926-929

Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, et al. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:330-3

Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn.* 1987;7:623-30

Van Lith JM, Pratt JJ, Beekhuis JR, et al. Second-trimester maternal serum immunoreactive inhibin as a marker for fetal Down's syndrome. *Prenat. Diagn.* 1992;12(10):801-6

Wallace EM, Grant VE, Swanston IA, et al. Evaluation of maternal serum dimeric inhibin A as a first-trimester marker of Down's syndrome. *Prenat diagn* 1995;15(4):359-62

Cuckle H., Benn P. and Wright D. (2005) Down syndrome screening in the first and/or second trimester: Model predicted performance using meta-analysis parameters. *Seminars in perinatology* 29, 215-8

SURUSS in perspective

FASTER

Cuckle H, Benn PA. Multi-marker maternal serum screening for chromosome abnormalities. In: Milunsky JA, editors. *Genetic Disorders and the fetus* 6<sup>th</sup> edition Chichester: Wiley-Blackwell; 2010. p 771-818

Shamshirsaz, A. A., Benn P. and Egan J.F.X. (2010): The role of Second Trimester Serum Screening in the Post – First – Trimester Screening Era. *Clin Lab Med* 30, 667-676

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. (2003) First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the result of the Serum, Urine and Ultrasound Screening study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003;7:1-77

Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First and second trimester Evaluation of Risk for Fetal Aneuploidy (FASTER): Principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *N Engl. J Med.* 2005;353: 2001-11

Sammenfattende vedr. biokemiske markører:

Der udføres færre og færre biokemiske test for DS i 2. trimester i Danmark, da der oftest vælges 1. trimester risikoberegning eller ultralydbaseret risikovurdering. Undersøgelserne er dog endnu aktuelle i udvalgte tilfælde, og i øjeblikket er det for praktiske forhold kun triplettest, der udføres. Denne kan foretages på Seruminstittet. I fremtiden vil Inhibin måske få en plads.

## **Anvendelse af bløde markører for Down syndrom ved 18-20 ugers gennemskanning hos gravide, der har fået foretaget 1. trimester risikovurdering baseret på maternel alder, doubletest og nakkefold.**

Der foreligger kun få studier, der har anvendt sekventiel screening af 1. trimester risiko og flere bløde markører i 2. trimester. Krantz & al. (2) har i en tidligere publikation anvendt simulerede data mhp. at teste denne form for screening. Denne model afprøves klinisk af Sood & Rochelson et al (3). I studiet undersøges anvendeligheden af 2. trimester bløde sonografiske markører for den positive prædiktive værdi for Down syndrom på patienter som forinden har fået lavet 1. trimester risikovurdering. Metoden er en retrospektiv undersøgelse på 3845 gravide. Efter 1. trimester risikovurdering bliver kvinderne opdelt i en lav eller høj risiko gruppe efter en cut off på 1:300. Ved at supplere med 2. trimester sonografiske markører bliver der udregnet en ny risiko ud fra 1. trimester risiko og markør likelihood ratios (LR). De anvendte LR stammer fra tidligere publicerede studier uden 1. trimester screening (Nyberg et al (4)). Cut off på 1:300 anvendtes. Ved at supplere med 2. trimester sonografiske markører (positiv eller negativ LR) bliver 55 gravide flyttet fra lavrisiko gruppen over i højrisiko gruppen uden at forbedre Down syndrom detektionsraten. Fra højrisiko gruppen på 118 pt., hvor 7 var DS, bliver 65 flyttet over i lavrisiko gruppen uden at forringe DS detektionsraten. Således bliver den positive prædiktive værdi på 7/118 el 5,1 % forøget til 7/53 eller 13,2 % (p=0,003) uden at forringe Down syndrom detektionsraten.

Forfatterens konklusion på det relativt lille studie er, at der ved lav risiko i 1.trimester ikke er forbedring af detektion eller positiv prædiktiv værdi ved efterfølgende anvendelse af bløde markører i 2. trimester. For kvinder med høj risiko i 1. trimester, som ikke primært ønsker invasiv test, kan man muligvis forbedre den positive prædiktive værdi uden nedsættelse af detektionsraten eller forøgelse af falsk positivrate, men der anbefales større populationsbaserede studier.

Aagaard-Tillery et al (5) publicerede i 2009 resultaterne fra et prospektivt multicenter studie af 7,841 gravide hvor der var 59 tilfælde af Down syndrom. Man fandt blandt andet at man ved at kombinere 1.trimester NF, alder og double test med 2.trimester "genetisk sonogram", kan bedre detektionsraten og sænke falsk positivrate. Man definerede nye LR for tilstedeværelse eller fravær af "major" malformationer og 8 bløde markører der viste sig at være signifikant associerede til Down syndrom. Ved fravær af alle bløde markører angives LR for Down syndrom til 0,41. Disse nye LR er dog udregnet på et lille materiale (59 Down syndrom tilfælde).

Der foreligger få studier med anvendelse af en enkelt markør hhv. kort femur (Salomon & al.(6)), ekkogent fokus i hjertet (Huang & al.(7)), stor nakkeødem i 2. trimester ( $\geq 6$  mm) (Rozenberg & al.(8)) i populationer, der er screenet i 1.trimester.

Rozenberg & al.'s studie, er et multicenter interventionsstudie, hvor man undersøgte 1. trimester screening og/eller trippeltest, og 2. trimester ultralydsscanning for misdannelser og nakkeødem  $\geq 6$  mm. uafhængigt af hinanden. Der blev ikke undersøgt for andre bløde markører end nakkeødem, idet det ville give for høj falsk positiv rate, da populationen var 1. trimesterscreenet. 14.934 kvinder

indgik i undersøgelsen. Detektionsraten for Down syndrom var 89,7 % FPR 4,2 %. Der var i alt 51 fostre med Down syndrom i undersøgelsen. De 41 fandt man efter 1. trimesterscreeningen. 5 var screen negative i 1. trimester men blev fundet pga. misdannelser og en enkelt med nakkeødem på 6 mm i ved 2. trimester scanningen. De sidste 5 fostre med Down syndrom var således screenegative i såvel 1. som 2. trimester screeningen.

For kvinder med en lav risiko i 1. trimester (screen negative) viser studierne en forøgelse af falsk positivrate fra få til 17 % for en beskeden eller ingen forøgelse af detektionsraten. For kvinder med høj risiko i 1. trimester (screen positive), som ikke primært ønskede invasiv test, synes anvendelse af sekventiel testning at kunne anvendes til angivelse af en evt. yderligere forøgelse af risikoen.

Konklusion:

Der findes kun få artikler, alle med et lille patientmateriale, som har forsøgt at definere nye likelihood ratios på patienter som allerede er 1. trimester risikovurderet med NT, alder og double test. Selv i de største serier vil LR nødvendigvis være baseret på få antal cases hvilket vil gøre LR særdeles upræcis. Der er derfor behov for yderligere forskning for at redefinere LR for 2. trimester markører i en patient population som allerede er 1. trimester screenet.(Evidensgrad II)

I mangel på veldefineret og evidensbaseret LR er det nødvendigt at have en fælles konsensus om hvordan vi håndterer fund af bløde markører.

Bløde markører ses uundgåeligt ved 2. trimester gennemscanningen og der er behov for en vejledning for en praktisk tilgang til håndtering af fundene.

Ud fra den sparsomme litteratur ser det ud til, at man ikke ukritisk bør anvende 2. trimester bløde markører på gravide som efter 1. trimester risikovurderingen er fundet at have lav risiko for Down syndrom. Dette vil give en uacceptabel høj falsk positivrate og dermed for stor invasiv rate med procedurerelateret fostertab til følge. Undtagelse ser ud til at være fund af nakkeødem  $\geq 6$  mm og/eller manglende/hypoplastisk næseben, der ser ud til at være så stærke markører, at det findes rimeligt at tilbyde amniocentese, selvom nakkeødemet eller manglende/hypoplastisk næseben er eneste fund. Identifikation/måling af næseben er ikke obligatorisk ved 2. trimester skanningen. Fund af 2 eller flere markører ser ud til at medføre en betydelig forøget risiko for Down syndrom (eksakt værdi af LR er ikke defineret)(8) og findes kun hos 1,6 % af raske fostre (2)(Evidensgrad II)

Angående de gravide som efter 1. trimester risikovurderingen er fundet at være i højrisiko gruppen, ser det ud som om, man kan anvende LR for fravær af markører til at reducere a priori Down syndrom risikoen. Denne LR angives af Aagaard-Tillery til 0,41. Evidensen for dette er dog svag.(grad III)

Gruppen foreslår følgende praktiske håndtering i forbindelse med 2. trimester skanningen af gravide, der er 1. trimester risikovurderet:

1) Lav risiko ved 1. trimester:

a): Ingen synlige markører → risiko revurderes ikke. Styrke C

- b): 1 markør → risiko revurderes ikke (undtagelse ved nakkeødem  $\geq 6$  mm (og/eller manglende/hypoplastisk næseben)). Styrke C
- c): ved nakkeødem  $\geq 6$  mm (og/eller manglende/hypoplastisk næseben) → tilbud om amniocentese. Styrke C
- d): 2 eller flere markører → tilbud om amniocentese. Styrke C
- 2) Høj risiko ved 1. trimester hvor den gravide initialt ikke har ønsket invasiv prænatal diagnostik:
- a): Ingen synlige markører: Den gravide rådgives om, at a priori risikoen formentlig er ca. halveret. Hvis pt. ønsker det, kan der stadig tilbydes amniocentese. Styrke C
- b): Fund af en eller flere markører: Den gravide rådgives om uændret eller øget risiko (af ukendt LR) i forhold til a priori risikoen. Tilbud om invasiv prænatal diagnostik fastholdes. Styrke C.

### **Anvendelse af bløde markører for Down syndrom ved 18-20 ugers gennemskanning hos gravide, der ikke har fået foretaget 1. trimester risikovurdering.**

Bløde markører vil i en uselekeret population findes hos op til 15 % af gravide. Det ville derfor medføre en uacceptabel høj invasiv rate, hvis man skulle tilbyde amniocentese til alle med mindst een blød markør.

Som det tidligere er nævnt, er det klart 1. trimester risikovurdering som anbefales til detektion af Down syndrom. På nuværende tidspunkt (2007) anslås det, at 93 % af de danske gravide får udført denne. (Ekelund) Af forskellige grunde kan man imidlertid komme ud for, at en gravid ikke har fået en 1. trimester risiko vurdering, enten selvvalgt eller af anden grund, fx hvis den gravide pgra. ændring af terminsdatoen eller pgra. "doctor's delay" er kommet for sent til nakkefoldsskanningen. Her er forskellige muligheder:

- 1) Tripletest og/eller
- 2) Markørskanning
- 3) Umiddelbart tilbud om CVS/AC

I en stor metaanalyse fra 2001 (Smith-Bindman) (ikke tidligere screenet population) udregnede man sensitivitet, specificitet, positive og negative LR for alle de "anerkendte" markører, men man konkluderede, at så længe en markør optræder uden associerede strukturelle malformationer, vil langt de fleste at fostrene have normalt udkomme. Den tungeste markør var nakkeødem med en LR på 17, mens de øvrige kun havde marginal effekt på fostrets DS risiko. Man fandt det samme resultat i 2007 på en population undersøgt efter at have fået en høj risiko for DS efter 2. trimester

serum screening – kun nakkeødem var en markør, som ændrede DS risikoen i en sådan grad, at det var rimeligt at tilbyde amniocentese. Forfatteren fraråder endvidere at applicere markørskanning på gravide med høj risiko efter serumscreening, da dette foruden at medføre en stor del unødvendige prøver, også vil resultere i færre antal påviste Down syndrom, idet en "negativ" markørskanning vil blive anvendt til at undlade at udføre den amniocentese, som serum screeningen ellers ville medføre. (Evidensgrad II)

Vælger man en markørskanning, kan man måske være fristet til at gøre denne tidligt for at afklare situationen for patienten, men det er mest validt at vente til uge 19, da der ikke er nok viden om, hvordan markører performer i fx uge 15-16, og fx kan ekkogene foci i hjertet oftest først påvises efter uge 18.

Gennem årene har man forsøgt at afgrænse hvilke og hvor mange markører, der efterfølgende skulle medføre prøvetagning. Problemet med at vurdere likelihood ratios har bl.a. været, at 2. trimester undersøgelse for markører typisk har været tilbudt til høj-risiko populationer fx alder > 35 år, således at værdien af markør undersøgelser har været svær at fastslå for en almindelig lav-risiko/screeningspopulation.

Der har været beskrevet forskellige scoringsmetoder til vægtning af de forskellige markører. Likelihood ratios for de enkelte markører eller samling af markører er beskrevet. Lige såvel som tilstedeværelsen af en eller flere markører kan øge a priori risikoen for Downs syndrom kan det faktum, at der ikke er nogen markører tilstede nedsætte a priori risikoen.

Benacerraf har introduceret et scoring index, hvor man inddeler markørerne i "major" (nakkeødem, misdannelse) - scorer 2 point og "minor" (kort femur, kort humerus, pyelaktasi, ekkogent focus) – scorer 1 point. En score på 2 point eller mere kunne identificere DS med en DR på 73 % og FPR 4 %. Tilsvarende resultater er påvist med DR 64-81 % ved anvendelse af score index, likelihood ratios og påvisning af evt. misdannelse (5-8). (Evidensgrad II)

Når man skal omregne sine resultater fra ultralydsskanning til en konkret risiko for Down syndrom, kan der anvendes forskellige metoder. Man kan vælge at applicere de enkelte LR for positive og negativt fund, og herefter kalkulere slutrisikoen. Dette kan fx gøres ved at anvende de LR, som er angivet i nedenstående skema: (Evidensgrad II)

Likelihood ratios for Down syndrom ved forskellige markører (Benacerraf BR 2010)					
Markør	Bromley <i>et al.</i> (2002)	Nyberg <i>et al.</i> (1998)	Nyberg <i>et al.</i> (2001)	Smith -Bindman <i>et al.</i> (2001)	Aagaard-Tillery <i>et al.</i> (2009)a
Nuchal fold	-	8.6	11	17	49
Kort humerus	5.8	2.5	5.1	7.5	5.0
Ekkogene tarme	-	5.5	6.7	6.1	24
Kort femur	1.2	2.2	1.5	2.7	4.6
Ekkogent focus	1.4	2	1.8	2.8	6.3
Pyelektasi	1.5	1.5	1.5	1.9	5.5
Ingen markør	0.22	0.4	0.36	-	0.41

ASTRAIA har også i den nye version mulighed for 2. trimester risikovurdering med markører (under "Genetisk rådgivning"). Denne baserer sig på de LR, som er angivet af Nicolaides i hans artikel i UOG fra 2003. Der er her tale om en ikke-tidligere screenet population, og tallene er angivet i nedenstående skema:

Incidens af "major defects(misdannelse) og "minor defects" markører ved 2.trimester UL i trisomi 21 og euploide fostre. Positiv og negativ likelihood ratios (med 95 % CI)					
	<b>Trisom1 21 (%)</b>	<b>Normal (%)</b>	<b>Positiv LR (95% CI)</b>	<b>Negativ LR (95% CI)</b>	<b>LR for isoleret markør</b>
Nuchal fold/nakkeødem	107/319 (33.5)	59/9331 (0.6)	53.05 (39.37–71.26)	0.67 (0.61–0.72)	9.8
Kort humerus	102/305 (33.4)	136/9254 (1.5)	22.76 (18.04–28.56)	0.68 (0.62–0.73)	4.1
Kort femur	132/319 (41.4)	486/9331 (5.2)	7.94 (6.77–9.25)	0.62 (0.56–0.67)	1.6
Pyelektasi	56/319 (17.6)	242/9331 (2.6)	6.77 (5.16–8.80)	0.85 (0.69–1.04)	1.0
Ekkogent focus	75/266 (28.2)	401/9119 (4.4)	6.41 (5.15–7.90)	0.75 (0.69–0.80)	1.1
Ekkogene tarme	39/293 (13.3)	58/9227 (0.6)	21.17 (14.34–31.06)	0.87 (0.83–0.91)	3.0
Major defect (misdannelse)	75/350 (21.4)	61/9384 (0.65)	32.96 (23.90–43.28)	0.79 (0.74–0.83)	5.2

Der er ingen af de nyere markører med i denne, og beregningen er ikke så nem som tidligere, idet man ikke længere kan aflæse DS risikoen direkte i Astraia, men kun kan opnå en samlet LR, man så efterfølgende kan applicere på aldersrisikoen. Så med det nuværende ASTRAIA modul kan man altså kun opnå en tilnærmelsesvis risiko i 2. trimester. Da dette modul således baserer sig på et efterhånden ældre materiale og ikke er opdateret med nyere markører, og desuden rummer mulighed for fejlberegning, er det ikke så tilgængeligt at anvende, men trods alt mere brugervenligt end at beregne risikoen manuelt vha. de enkelte LR.

Hvis en sådan risikoberegning foretages, foreslår gruppen, at det også i 2. trimester skal være en risiko på 1:300, der skal udløse et tilbud om prøve.

Man kan pra. ovenstående overveje, om man i stedet skal simplificere problemstillingen således at man kun tilbyder prøve (amniocentese) ved forekomsten af mindst 2 markører eller ved påvisning af nakkeødem eller næseben a-/hypoplasi, som er de eneste af de traditionelle markører, som har vist en reel øget risiko for DS.

Sundhedsstyrelsens vejledning for fosterdiagnostik anfører da også, at man ikke bør udføre systematisk screening for bløde markører, men ved tilstedeværelse af 2 eller flere markører evt. kan tage disse i betragtning. Denne vending har vist sig at være svær at håndtere i praksis, men understreger vel, at 2. trimester undersøgelsen som udgangspunkt er implementeret som en undersøgelse for misdannelser (og intet andet). Under alle omstændigheder må det fastholdes, at

information af kvinden om 2. trimester risikovurdering er obligatorisk, hvis denne vurdering foretages i forbindelse med misdannelsesskanningen.

Gruppens anbefaling for den praktiske håndtering vil være, at man til den gruppe af kvinder, som ikke har fået foretaget en 1. trimester risikovurdering – og som ønsker en undersøgelse for, om fostret har Down syndrom - tilbyder enten

1. Tripletest og efterfølgende amniocentese, hvis risikoen er højere end 1:300 (Styrke B)
2. Misdannelses- og markørskanning uge 19 inkl. risikoberegning via Astraia, beregningsmodul i "2. trimester/Genetisk rådgivning" og tilbud om amniocentese, hvis denne er højere end 1:300.(Styrke B)

Alternativt til brug af risikoberegningsmodulet i Astraia modulet kan være, at man efter misdannelses- og markørskanningen i uge 19 vælger blot at tilbyde amniocentese, hvis der er mindst to markører og/eller ved forekomst af nakkeødem eller næseben a-/hypoplasi hos fostret.

Hvis kvinden forud for en planlagt nakkefoldskanning og kombineret 1. trimester risikovurdering – som ikke viser sig mulig pga. gestationsalder  $> 13+6$  - har fået foretaget en doubletest, kan man som alternativ anvende denne og herefter give en risikoberegning for DS baseret på denne alene. Det kan ikke umiddelbart lade sig gøre at anvende Astraias risikoberegningsmodul, idet dette kræver en målt CRL indenfor den relevante gestationsalderinterval  $11+3 - 13+6$ . Imidlertid har der været praksis for, at man kan "konstruere" en "tilbageregnet" CRL i dette interval, (baseret på den reelle gestationsalder og tilbageregnet vha. referencekurve), herefter indtaster doubletest resultatet og på denne måde bliver i stand til at aflæse en risiko for DS. Dette forudsætter indirekte, at man antager, at fostret har vokset med en kendt hastighed fra blodprøvetagningsdagen, igennem perioden  $11+3 - 13+6$  og frem til det aktuelle skanningstidspunkt, fx 15 uger. Der er ingen litteratur, der udtaler sig om performance af denne metode, og det må bero på en vurdering fra undersøgeren, om den er et reelt alternativ.

Nogle kvinder vil finde det uudholdeligt at afvente, til en af disse risikoberegninger er mulig, fx hvis en 40-årig gravid er mødt til nakkefoldskanning, og gestationsalderen er fundet at være  $14+1$  uger. I disse tilfælde kan man overveje at tilbyde kvinden en invasiv prøve umiddelbart, i dette tilfælde CVS (eller AC ved fulde 16 uger) som en alternativ mulighed til ovenstående. Ulempen ved dette vil være et øget antal prøver, men da denne specielle problemstilling kun sjældent optræder, vil det næppe være et omfattende praktisk problem eller give anledning til betydelige fostertab.

*Hvilken metode der vælges, må afhænge af kvindens ønske og den enkelte afdelings rutiner og holdning, og valget må opnås efter en gensidig dialog med information om fordele og ulemper for hver af metoderne.*

Referencer:

1.Ekelund C et al. Risikovurdering for Downs syndrom i Danmark – sekundærpublikation. UFL 2010 Jun 7;172(23):1759-61

2. Bethune M. Literature review and suggested protocol for managing ultrasound soft markers for Down syndrome: Thickened nuchal fold, echogenic bowel, shortened femur, shortened humerus, pyelactasia and absent or hypoplastic nasal bone. *Australasian Rad* 2007, 51: 218-225
3. Cicero S. et al. Sonographic markers of fetal aneuploidy--a review. *Placenta* 2003;24 Suppl B:S88-98.
4. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *UOG* 2003; 21:313-21
5. Benacerraf BR. The Role of the Second Trimester Genetic Sonogram in Screening for Fetal Down Syndrome. *Semin Perinatal* 2005, 29: 386-94
6. Hobbins JC et al. An 8-center study to evaluate the utility of midterm genetic sonograms among high-risk pregnancies. *J Ultrasound Med* 2003: 22:33-38
7. Winter TC et al. The "genetic sonogram" comparison of the index scoring system with the age-adjusted US risk assessment. *Radiol* 2000, 215: 775-782
8. Nyberg DA et al. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001;20:1053-63
9. Nyberg DA. Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down syndrome during the second trimester: description of the method and analysis of 142 cases. *UOG* 1998; 12:8-14
10. Benacerraf B. Sonographic identification of second trimester fetuses with Down syndrome. *N Engl J Med* 1987b; 317: 1371-1376
11. Bromley B. The genetic sonogram, a method for risk assessment for Down syndrome in the mid trimester. *Journal Ultrasound Med* 2002b;21: 1087-1096.
12. Benacerraf BR.. The history of the second-trimester sonographic markers for detecting fetal Down syndrome, and their current role in obstetric practice. *Prenat. Diagn.*2010;30: 644-652.
13. Krantz DA et al. Genetic sonography after first-trimester Down syndrome screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 666-670
14. Sood M et al. Are second-trimester minor sonographic markers for Down syndrome useful in patients who have undergone first-trimester combined screening? *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:408.e1-4
15. Nyberg DA, et al. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001;20:1053-63
16. Aagard-Tillery et al. Role of Second-Trimester Genetic Sonography After Down Syndrome Screening. *Obstetrics & Gynecologi* 2009; 114(6): 1189-1196.
17. Salomon LJ et al. Down syndrom screening using first-trimester combined test and contingent use of femur length at routine anomaly scan. *Prenat. Diagn.* 2010.Aug.30(8);783-789.
18. Huang SY et al. Intracardiac echogenic focus and trisomy 21 in a population previously evaluated by 1. trimester combined screening. *Acta* 2010.Aug.89(8)1017-1023.

19. Rozenberg P et al. Screening for Down syndrome using first-trimester combined screening followed by second-trimester ultrasound examination in an unselected population. *Am. J. Obst. and Gyn.* 2006, 195, 1379-1387.
20. Smith-Bindman R. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome, a metaanalysis. *JAMA* 2001; 285: 1044-1055
21. Smith-Bindman R. Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2007; 27: 535-544
22. Viossat P. Role of "subtle" ultrasonographic signs during antenatal screening for trisomy 21 during the second trimester of pregnancy: meta-analysis and CPDPN protocol of the Grenoble University Hospital. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005; 34(3 Pt 1): 215-231 (meta-analyse på fransk!)

### Anvendte forkortelser

AC: Abdominal circumference

AC: Amniocentese

AFP: Alfafetoprotein

AVSD: Atrioseptumdefekt

BPD: Biparietal diameter

CI: Cephal index

CF: Cystisk fibrose

CMV: Cytomegalovirus

DS: Down syndrome

DT: Double test

DR: Detektionsrate

DV: Ductus venosus

E3 ( uE3): Østradiol

EIF: Ekkogent fokus i hjertet (Echogenic intracardial focus)

ET: Ekkogene tarme

FA: Facial angle

FMA: Frontomaxillary angle

FPR: Falsk positive rate

FTD: Frontothalamisk diameter

GA: Gestationsalder

HCG: Humant chorion gonadotropin

IUGR: Intrauterine growth retardation

LR: Likelihood ratio

MI: Mitralinsufficiens

MTD: Mitral klap – trikuspidal klap afstand

NB: Næseben

NF: Nakkefold

O/E: Observed to expected

OFD: Occipito frontal diameter

OR: Odds ratio

PAPP-A: Pregnancy-associated-plasma-protein A

PCC: Plexus choroideus cyste

PPV: Positiv prædiktiv værdi

PT: Prenasal thickness

SD: Standard deviation

SUA: Single umbilical artery

TCD: Transcerebellar diameter

TI: Tricuspidal insufficiens

TOF: Tetralogi of Fallot

TORCH: Samlet betegnelse for Toxoplasrose, Other agents, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes

UL: Ultralyd

## **Forslag til patient information til rutine gennemskanning, hvor man omtaler markører (og at de ikke tillægges nogen særlig betydning)**

### **Misdannelsesskanning i graviditetsuge 19-20**

- - er et tilbud om gennemskanning af fosteret for synlige misdannelser.

Du bliver skannet af en specialuddannet sygeplejerske, jordemoder eller læge.

Ultralydskanningen tager ca. 20 min., men der skal også påregnes tid til journalskrivning og svar til dig, derfor bliver dit samlede tidsforbrug ofte omkring 1 time, - og der kan forekomme ventetid.

- Undersøgelsen kræver ingen forberedelse. Det er dog en god idé at tømme blæren inden undersøgelsen. Nogle gange er det ikke muligt at gøre undersøgelsen færdig pga. den måde, fosteret ligger på. Du vil da blive bedt om at komme igen senere på dagen eller en anden dag.
- I sjældne tilfælde kan vi ved senere gennemsyn af skanningsbillederne få øje på detaljer, som vi gerne vil kigge på en ekstra gang. I så fald vil vi ringe til dig for at aftale en supplerende undersøgelse, for en sikkerheds skyld.
- Hvis du er overvægtig, vil billedkvaliteten være forringet. Derfor kan det i nogle tilfælde være meget svært at se væsentlige detaljer.

### **Hvad kan man se ved en ultralydskanning i uge 19-20?**

- Personen, der skanner, kigger på fosterets hoved, rygsøjle, brystkasse, mave, arme og ben. Desuden ser hun på fosterets bevægelser, mængden af fostervand og moderkagens placering.
- Er du ikke skannet tidligere, kan man ud fra barnets størrelse også fastlægge forventet fødsels-tidspunkt. Desuden vil man opdage, om du venter mere end ét barn, hvis dette ikke allerede er kendt.

### **Kan man opdage alle misdannelser?**

- Nogle misdannelser ses ret tydeligt, mens andre er knapt så tydelige. Derfor finder vi ikke alle - såsom mindre misdannelser i hjertet.

### **Hvad sker der, hvis noget er unormalt?**

- Hvis der mistænkes noget unormalt ved fosteret, vil du få det at vide straks. Hvis der er mistanke om misdannelser, vil du få tilbudt grundig information om problemet af en af vores speciallæger. Behandlingsmuligheder og eventuelle konsekvenser vil blive forklaret grundigt

- Det kan være en stor fordel at opdage en eventuel misdannelse inden fødslen, idet man i mange tilfælde har bedre mulighed for at give barnet den rigtige behandling umiddelbart efter fødslen. I alvorlige tilfælde, hvor abort overvejes, kan dette være en mulighed op til graviditetsuge 22.
- *Det kan forekomme, at man ved skanningen ser mindre anatomiske varianter, der i sig selv er uden betydning, men som har vist sig at være forbundet med en let øget risiko for kromosomfejl, såkaldte "markører". I disse tilfælde vil du blive tilbudt yderligere information og evt. ny risikoberegning for Down syndrom, hvis du ønsker det*

### **Kan man få barnets køn oplyst?**

- Det indgår ikke i undersøgelsen at se efter køn. Det kan være vanskeligt at fastslå barnets køn, så du vil sjældent få en sikker udtalelse herom.

### **3-dimensionel skanning?**

- Vi bruger kun 3D skanning som supplement til almindelig skanning for at belyse specielle misdannelser.

## **Forslag til patient information til kvinder, som bliver booket til en markørskanning**

### **Markørskanning**

- - er et tilbud om gennemskanning af fosteret for synlige misdannelser samt skanning efter markører for kromosomfejl. Skanningen tilbydes især til de kvinder, som ikke har haft mulighed for den sædvanlige risikovurdering for Down syndrom, som ellers tilbydes til alle gravide kvinder i Danmark (nakkefoldskanning og blodprøve i uge 11-14).
- Markørskanningen forgår som regel i uge 19-20

Ved markørskanningen bliver du skannet af en specialuddannet læge.

### **Hvad kan man se ved en markørskanning?**

- Lægen, der skanner, kigger på fosterets hoved, hjerne, rygsøjle, brystkasse og hjerte, mave, arme og ben. Desuden ser man på fosterets bevægelser, mængden af fostervand, navlesnoeren og moderkagen.
- Man kan på denne måde se efter misdannelser, men samtidig også undersøge fostret for mindre anatomiske varianter, der i sig selv er uden betydning, men som har vist sig at være forbundet med en let øget risiko for kromosomfejl, såkaldte "markører". Disse kan derfor sige noget om risikoen for, at fostret har Down syndrom. Efter skanningen, mens du venter, foretages en egentlig risikoberegning for Down syndrom, hvis du ønsker det. I langt de fleste tilfælde vil en "markør" dog være en normal variation, og kun meget sjældent viser det sig, at fostre med "markører" fejler noget alvorligt.

### **Hvad sker der, hvis noget er unormalt?**

- Hvis der mistænkes en misdannelse ved fosteret, vil du få det at vide straks, ligesom resultatet af risikovurderingen for Down syndrom kan udregnes umiddelbart efter skanningen. Du vil få grundig information om situationen af den speciallæge, som har skannet dig. Du vil oftest få tilbudt en fostervandsprøve for at få klarlagt fostrets kromosomer. Behandlingsmuligheder og eventuelle konsekvenser af en evt. misdannelse og/eller kromosomfejl vil blive forklaret grundigt.
- Det kan være en stor fordel at opdage en eventuel misdannelse eller kromosomfejl inden fødslen, idet man i mange tilfælde har bedre mulighed for at give barnet den rigtige behandling umiddelbart efter fødslen. I alvorlige tilfælde, hvor abort overvejes, kan dette være en mulighed op til graviditetsuge 22.