

Titel

Isoleret 2. trimester hydronefrose og risiko for kromosomal ubalance/CNV

Forfattere

Andreas Ernst, reservelæge, post doc, Aarhus Universitetshospital (hovedudd. urologi)

Mia Færch, afdelingslæge, Aarhus Universitetshospital (børnenefrolog)

Kostas Kamperis, overlæge, Aarhus Universitetshospital (børnenefrolog)

Lars Henning Pedersen, lektor, overlæge, Aarhus Universitetshospital (tovholder)

Olav Bjørn Petersen, professor, overlæge, Rigshospitalet.

Maria Rasmussen, lektor, afdelingslæge, KGA Vejle (genetiker)

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Korrespondance

Lars Henning Pedersen, LHP@clin.au.dk

Status

Første udkast: 13. januar 2020

Diskuteret af Sandbjerg/Hindsgavl/DGCG/DSFM/DFMS dato: 15. januar 2020

Korrigeret udkast dato: juni 2020

Endelig guideline dato: januar 2021

Guideline skal revideres seneste dato: 2022

Externt review: Sidsel Barken og Ann Nygaard Jensen

COI for referees: Se appendiks 1

Indholdsfortegnelse

Resume af kliniske rekommandationer	side 2
Forkortelser	side 2
Indledning	side 2
Definitioner	side 3
Afgræsning	side 3
Litteratur	side 3
Problemstilling	side 4
Evidens	side 4
Resume af evidens	side 7
Kliniske rekommandationer	side 7
Referencer	side 8

Resume af kliniske rekommandationer

Ved fund af isoleret mild hydronefrose i 2. trimester i en population med lav risiko ved kombineret 1. trimester screening er der ikke indikation for amniocentese forudsat at fosteret er vurderet grundigt mht. en række markører.

Styrke C

Ved fund af isoleret moderat/ svær hydronefrose i 2. trimester en population med lav risiko ved kombineret 1 trimester screening er der indikation for amniocentese

Styrke C

Forkortelser

AC = amniocentese

CNV = copy number variations

Indledning

Fund af isoleret pyelektasi/ hydronefrose ved 2 trimester skanning i en population med lav risiko efter kombineret test fra 1 trimester skanning giver kliniske udfordringer ift. om der skal tilbydes invasiv undersøgelse for aneuploidi /CNV, og om et eventuelt tilbud skal afhænge af grad og lateralitet (uni- eller bilateral hydronefrose).

Der er i praksis et overlap mellem betegnelserne pyelektasi og mild hydronefrose. Pyelektasi vil oftest anvendes om en dilation, som kunne være fysiologiske, men med sandsynlighed for spontan regression. Mild hydronefrose anvendes i nogen sammenhænge om forandringer, hvor der mistænkes en patologisk forklaring, f.eks. obstruktion. Betegnelserne bruges næppe helt konsekvent i Danmark. I nærværende guideline anvendes betegnelsen "hydronefrose" med graderinger, mild og moderat/ svær. "Pyelektasi" anvendes kun ved direkte beskrivelse af den underliggende litteratur hvis betegnelsen anvendes der.

Den øvre grænse for det normale, og dermed definitionen af mild hydronefrose, varierer mellem de underliggende studier. I en oversigt fra Orchekowski & Berghella fra 2013 var pyelektasi defineret som ≥ 3 mm, ≥ 4 mm eller ≥ 5 mm i hhv. 2, 7 og 1 studier af de 10 inkluderede studier [1].

AP mål ≥ 10 mm \leq GA 22 vil være så mange standard deviationer over normalområdet, at det for alle praktiske formål vil være udtryk for en patologisk dilatation, og dermed entydigt hydronefrose.

I det følgende fokuseres på mål og definitioner ved 2 trimester skanningen. I nærværende guideline defineres mild hydronefrose som AP ≥ 5 mm og < 10 mm af nyre pelvis i det aksiale plan ved skanning i GA 18-22 . Moderat/ svær hydronefrose defineres som AP ≥ 10 mm i GA 18-22.

FMF definerer hydronefrose

- **Mild** (only renal pelvis): 4-7 mm in the 2nd trimester; 7-9 mm in the 3rd.
- **Moderate** (pelvis and calyces): 8-10 mm in the 2nd trimester; 10-15 mm in the 3rd.
- **Severe** (cortical thinning): >10 mm in the 2nd trimester; >15 mm in the 3rd.

Hydronefrose ses hyppigere hos drengestore med en kønsratio på ca. 2:1 for pyelektasi [2].

I forhold til risiko er det hensigtsmæssigt at opdele i risiko for hhv. trisomi 21 og andre kromosomafvigelser/ CNVer (se nedenfor).

Definitioner

Mild hydronefrose (pyelektasi): AP \geq 5 mm og <10 mm af nyrepelvis i det aksiale plan ved skanning i GA 18-22.

Moderat/ svær hydronefrose: AP \geq 10 mm af nyrepelvis i det aksiale plan ved skanning i GA 18-22.

Afgrænsning af emnet

Fund af isoleret hydronefrose ved 2 trimester skanning hos en population med lav risiko efter kombineret test fra 1 trimester skanning kan medføre kliniske udfordringer ift. om der skal tilbydes invasiv undersøgelse for aneuploidi /CNV, og om et tilbud evt. skal afhænge af grad og lateralitet (uni- eller bilateral hydronefrose).

Litteratur søgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: 13.1. 2020

Databaser der er søgt i: PubMed

Søgetermer:

("Hydronephrosis"[Mesh] OR "Pyelectasis"[Mesh]) AND "DNA Copy Number Variations"[Mesh]

((("Hydronephrosis"[Mesh]) OR "Pyelectasis"[Mesh]) AND "Trisomy"[Mesh] AND

("Hydronephrosis"[Mesh] OR "Pyelectasis" [Mesh]) AND "Down Syndrome"[Mesh])

Tidsperiode: Ingen begrænsning

Sprogområde: Engelsk

Evidensgradering

Oxford

Problemstilling

Spørgsmål:

Hvad er risikoen for kromosomafvigelser (inkl. CNV) ved ultrasonisk isoleret hydronefrose fundet ifm. sen gennemskanning i en population med normal 1. trimester skanning, inkl. kombineret test med lav risiko

Med underspørgsmål:

Afhænger en eventuel risiko af graden af hydronefrose?

Afhænger en eventuel risiko af, om der er uni- eller bilateral hydronefrose?

PICO

Population: gravide kvinder i GA 18-22 + lav risiko ved 1. trimester screening + isoleret hydronefrose + evt. grad / lateralitet

Intervention: tilbud om amniocentese m arrayCGH

Control: ikke tilbud amniocentese m arrayCGH

Outcome: falsk negativ

Evidens

Test performance af isoleret hydronefrose, som test for aneuploidi / CNV, afhænger i betydelig grad af den underliggende population, nedenfor illustreret for trisomi 21:

Hydronefrose forekommer som anført hyppigere hos fostre med trisomi 21 sml. med baggrundspopulationen. Hvor stor forskel, der er i forekomsten, vil teoretisk afhænge af den gennemsnitlige fænotype i de to grupper, hhv. trisomi 21 fostre og baggrundspopulationen. En population af screen negative trisomi 21 fostre kunne teoretisk set have en mere normal fænotype i 2 trimester. Tilsvarende kunne en population af screen negative ikke-trisomi 21 fostre have en anderledes fænotype sml. med en ikke screenet population (f.eks. hvis andre tilstande, der er associeret med pylektasi, er detekteret i 1 trimester med en øget risiko for afbrydelse).

I en population af gravide, der er screen negative ved 1. trimester kombineret test, vil forekomsten af trisomi 21 være lav. Antager man, at baggrundsrisikoen er 1:300 og at sensitiviteten ved den kombinerede test er 0,90, vil ca. 1:3000 være falsk negativ trisomi 21 graviditeter. Antager man, at forekomsten af hydronefrose er hhv. 2% og 20% ved normale og trisomi 21 fostre ($LR+ = 10$) vil den positive prædiktive værdi af hydronefrose som markør være:

$$PPV = (1/3001) \times 0,2 / (((3000/3001) \times 0,02) + (1/3001) \times 0,2) = 0,0033$$

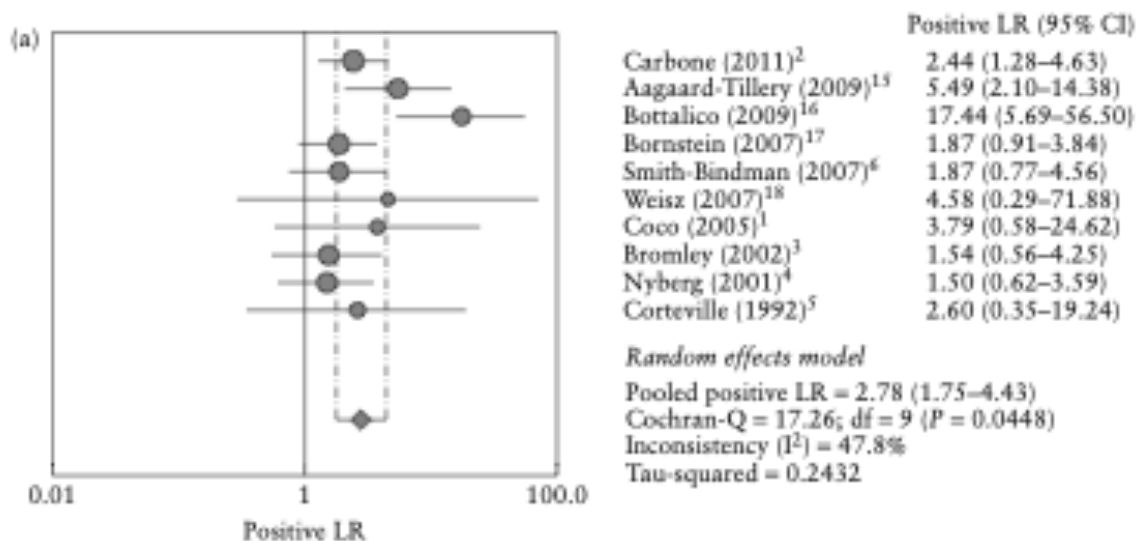
Prævalens af trisomi 21 og $LR+$ er naturligvis afgørende. Ved samme $LR+$, men med en trisomi 21 prævalens på 1:150 vil PPV være 0,06. Er prævalensen 1:10 vil PPV være 0,5.

LR+ kan dog teoretisk også variere afhænge af populationen, bl.a. fordi fænotypen som anført blandt både trisomi 21 og ikke-trisomi 21 fostre kan være anderledes i en screen-negativ population. Hvis screen negative trisomi 21 fostre har en mere normal fænotype (og ikke-trisomi 21 fostre uændret fænotype) vil PPV falde betydeligt.

Test karakteristika kan bedres for den enkelte graviditet, hvis 1. trimester estimatet inkluderes (præ-test odds x LR), forudsat at LR+ estimatet er betydende forskelligt fra 1 (se nedenfor).

Trisomi 21:

I en metaanalyse fra 2013 ser Orzechowski og Berghella på risikoen for trisomi 21 ved isoleret pyelektasi [1]. Definitionen af pyelektasi var som anført hhv. ≥ 3 mm, ≥ 4 mm eller ≥ 5 mm i hhv. 2, 7 og 1 studier af de 10 inkluderede studier [3-12], og dermed generelt mindre AP mål end sv.t. definitionen af mild hydronefrose i nærværende guideline. De finder overordnet en LR+ på 2.78 (95% CI, 1.75–4.43) og en LR- på 0.99 (95% CI, 0.98–1.00). Hvis LR estimatet på 2,78 for trisomi 21 accepteres, vil det betyde, at man i det nuværende system skulle tilbyde AC ved hydronefrose og samtidig 1. trimester risiko estimerer på ca. $>1:1000$.



Metanalysen viser en betydelig grad af heterogenitet (I-squared lige under 50), hvilket bl.a. skyldes de meget forskellige populationer i studierne. Flere af studierne er baseret på højrisiko populationer, f.eks. amniocentese hos gravide med en triple test risiko $> 1:150$ (Smith-Bindman *et al.*) eller fra uspecificeret højrisiko population (Nyberg 2001), andre er screenede populationer. Der er ikke en entydig sammenhæng mellem LR estimat og risiko profil af den underliggende population.

I en omfattende meta-analyse om bløde markører for trisomi 21 finder Agathokleous et al. en LR+ for mild hydronefrose på 7,6, men estimatet er ikke udelukkende baseret på studier med

isoleret hydronefrose [6, 9-23]. For at estimere LR for isoleret hydronefrose multiplicerer de LR+ for hydronefrose med LR- for en lang række andre markører og finder et samlet estimat på $LR+=1,08$.

Table 11 Pooled estimates of detection rate (DR), false positive rate (FPR) and positive and negative likelihood ratios (LR+ and LR-) of sonographic markers for trisomy 21 and estimated likelihood ratio (LR) of individual isolated markers

Marker	DR (95% CI) (%)	FPR (95% CI) (%)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)	LR isolated marker*
Intracardiac echogenic focus	24.4 (20.9–28.2)	3.9 (3.4–4.5)	5.83 (5.02–6.77)	0.80 (0.75–0.86)	0.95
Ventriculomegaly	7.5 (4.2–12.9)	0.2 (0.1–0.4)	27.52 (13.61–55.68)	0.94 (0.91–0.98)	3.81
Increased nuchal fold	26.0 (20.3–32.9)	1.0 (0.5–1.9)	23.30 (14.35–37.83)	0.80 (0.74–0.85)	3.79
Echogenic bowel	16.7 (13.4–20.7)	1.1 (0.8–1.5)	11.44 (9.05–14.47)	0.90 (0.86–0.94)	1.65
Mild hydronephrosis	13.9 (11.2–17.2)	1.7 (1.4–2.0)	7.63 (6.11–9.51)	0.92 (0.89–0.96)	1.08
Short humerus	30.3 (17.1–47.9)	4.6 (2.8–7.4)	4.81 (3.49–6.62)	0.74 (0.63–0.88)	0.78
Short femur	27.7 (19.3–38.1)	6.4 (4.7–8.8)	3.72 (2.79–4.97)	0.80 (0.73–0.88)	0.61
ARSA	30.7 (17.8–47.4)	1.5 (1.0–2.1)	21.48 (11.48–40.19)	0.71 (0.57–0.88)	3.94
Absent or hypoplastic NB	59.8 (48.9–69.9)	2.8 (1.9–4.0)	23.27 (14.23–38.06)	0.46 (0.36–0.58)	6.58

*Derived by multiplying the positive LR for the given marker by the negative LR of each of all other markers, except for short humerus. ARSA, aberrant right subclavian artery; NB, nasal bone.

Fremgangsmåden er formentligt den mest optimale til at estimere LR+ for isoleret hydronefrose, da den er baseret på LR fra en lang række studier. En ulempe er den begrænsede gennemsigthed ift. betydningen af de enkelte studier og dermed den eksterne validitet. Anvendelse af estimatet fordrer, at de resterende markører er udelukket, herunder bl.a. ARSA, som ikke er del af rutine 2. trimester skanningen. Oplagt vil LR+ estimatet fra Agathokleous et al ikke ændre præ-test odds afgørende ift. indikation for AC i modsætning til estimatet fra Orzechowski og Berghella.

Agathokleous et al er mere omfattende end Orzechowski og Berghella. Der er betydeligt overlap mellem meta-analyserne, forskellene primært betinget af målet med analyserne. Afgørende vurderer vi, som anført, at Agathokleous et al. bedre estimerer LR+ for *isoleret* mild hydronefrose.

Andre kromosomafvigelse og CNV:

Hydronefrose ses ved trisomi 18, men risikoestimerne vil er langt mere usikre sml med trisomi 21 pga. den lavere hyppighed.

Der er beskrevet hydronefrose ved en række CNV, herunder 17q12 mikrodeletion, 22q11.2 mikrodeletion, partiel trisomi [24] og 16q11.2 mikrodeletion, men sammenhængen vil af biologiske årsager forventes at være langt mindre tydelig end med trisomi 21 pga den forventede store grad af fænotypisk heterogenitet.

Der er ingen prospektive studier vedrørende risiko for CNV ved isoleret hydronefrose.

Grad af hydronefrose:

Moderat/ svær hydronefrose forekommer med lav sandsynlighed som et fysiologisk fænomen og alene derfor vil test karakteristika for aneuploidi og CNV forventes at være anderledes end for mild hydronefrose.

Lateralitet:

Gruppen har ikke kunne finde sufficient evidens for en eventuel betydning af lateralitet for LR estimaterne.

Køn:

Køn ser ikke ud til at ændre risikoen, men data er begrænsede [2].

Ikke-isoleret hydronefrose:

For både aneuploidi og CNV vil risikoen øges betydeligt, hvis der er andre misdannelser og/ eller markører tilstede, tydeligt illustreret i Agathokleous et al for trisomi 21 [25].

Internationale guidelines

FMF

“Chromosomal defects: low risk in isolated forms.”

ACOG

“≥4 mm in anteroposterior diameter up to 20 weeks of gestation (LR 1.5-1.6): If isolated finding, aneuploidy screening should be offered if not performed previously.”

NICE

“The presence of an isolated soft marker, with the exception of increased nuchal fold, on the routine anomaly scan, should not be used to adjust the a priori risk for Down's syndrome (2008).”

Resume af evidens

Ved fund af isoleret mild hydronefrose i en population med lav risiko ved kombineret 1. trimester screening er der ikke øget risiko for kromosomal ubalance forudsat at fostret er vurderet grundigt mht. en række markører.

Evidensgrad 3b

Ved fund af isoleret moderat/svær hydronefrose i en population med lav risiko ved kombineret 1. trimester screening kan man ikke udelukke en øget risiko for kromosomal ubalance/CNV

Evidensgrad 4

Kliniske rekommandationer

Ved fund af isoleret mild hydronefrose i en population med lav risiko ved kombineret 1 trimester screening er der ikke indikation for amniocentese forudsat at fostret er vurderet grundigt mht. en række markører.

Styrke C

Ved fund af isoleret moderat/ svær hydronefrose i en population med lav risiko ved kombineret 1 trimester screening er der indikation for amniocentese

Styrke D

Implementering

Diskuteres i DFMS, implementering afhængig af lokale forhold

Monitorering

Føtodatabasen

Kodning

Procedurekoder:

2. Trimester sen gennemskanning/screening:	UXUD86B
1. Trimester/Tidlig 2. trimester misdannelsediagnostik:	UXUD86X
Misdannelsediagnostik efter ovenstående:	UXUD86BE

Diagnosekoder:

Unilateral hydronefrose:	DQ620A
Bilateral hydronefrose:	DQ620B
Medfødt dilatation af urimnleder:	DQ622

Graviditet med øget risiko for genetisk afvigelse	DZ358N
---	--------

Referenceliste

1. Orzechowski, K.M. and V. Berghella, Isolated fetal pyelectasis and the risk of Down syndrome: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013. **42**(6): p. 615-21.
2. Bornstein, E., et al., Fetal pyelectasis: does fetal gender modify the risk of major trisomies? *Obstet Gynecol*, 2006. **107**(4): p. 877-9.
3. Corteville, J.E., J.M. Dicke, and J.P. Crane, Fetal pyelectasis and Down syndrome: is genetic amniocentesis warranted? *Obstet Gynecol*, 1992. **79**(5 (Pt 1)): p. 770-2.
4. Nyberg, D.A. and V.L. Souter, Sonographic markers of fetal trisomies: second trimester. *J Ultrasound Med*, 2001. **20**(6): p. 655-74.
5. Bromley, B., et al., The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med*, 2002. **21**(10): p. 1087-96; quiz 1097-8.
6. Coco, C. and P. Jeanty, Isolated fetal pyelectasis and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. **193**(3 Pt 1): p. 732-8.
7. Bornstein, E., et al., The risk of a major trisomy in fetuses with pyelectasis: the impact of an abnormal maternal serum screen or additional sonographic markers. *Am J Obstet Gynecol*, 2007. **196**(5): p. e24-6.
8. Smith-Bindman, R., P. Chu, and J.D. Goldberg, Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome. *Prenat Diagn*, 2007. **27**(6): p. 535-44.
9. Weisz, B., et al., Ultrasound findings after screening for Down syndrome using the integrated test. *Obstet Gynecol*, 2007. **109**(5): p. 1046-52.
10. Aagaard-Tillery, K.M., et al., Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening. *Obstet Gynecol*, 2009. **114**(6): p. 1189-96.
11. Bottalico, J.N., et al., Second-trimester genetic sonogram for detection of fetal chromosomal abnormalities in a community-based antenatal testing unit. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009. **33**(2): p. 161-8.
12. Carbone, J.F., et al., Revisiting the risk for aneuploidy in fetuses with isolated pyelectasis. *Prenat Diagn*, 2011. **31**(6): p. 566-70.
13. DeVore, G.R. and O. Alfi, The use of color Doppler ultrasound to identify fetuses at increased risk for trisomy 21: an alternative for high-risk patients who decline genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol*, 1995. **85**(3): p. 378-86.
14. Nyberg, D.A., et al., Role of prenatal ultrasonography in women with positive screen for Down syndrome on the basis of maternal serum markers. *Am J Obstet Gynecol*, 1995. **173**(4): p. 1030-5.
15. Vintzileos, A.M., et al., The use of second-trimester genetic sonogram in guiding clinical management of patients at increased risk for fetal trisomy 21. *Obstet Gynecol*, 1996. **87**(6): p. 948-52.
16. Deren, O., et al., Subtle ultrasonographic anomalies: do they improve the Down syndrome detection rate? *Am J Obstet Gynecol*, 1998. **178**(3): p. 441-5.
17. Sohl, B.D., et al., Utility of minor ultrasonographic markers in the prediction of abnormal fetal karyotype at a prenatal diagnostic center. *Am J Obstet Gynecol*, 1999. **181**(4): p. 898-903.
18. Vergani, P., et al., Best second trimester sonographic markers for the detection of trisomy 21. *J Ultrasound Med*, 1999. **18**(7): p. 469-73.
19. Wax, J.R., et al., Efficacy of community-based second trimester genetic ultrasonography in detecting the chromosomally abnormal fetus. *J Ultrasound Med*, 2000. **19**(10): p. 689-94.

20. Viora, E., et al., Minor sonographic signs of trisomy 21 at 15-20 weeks' gestation in fetuses born without malformations: a prospective study. *Prenat Diagn*, 2001. **21**(13): p. 1163-6.
21. Schluter, P.J. and G. Pritchard, Mid trimester sonographic findings for the prediction of Down syndrome in a sonographically screened population. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. **192**(1): p. 10-6.
22. Sacco, A., et al., Prenatal Aneuploidies Computerized Screening (SCA TEST): a pilot study on 1000 women. *J Prenat Med*, 2007. **1**(4): p. 47-56.
23. Vergani, P., et al., Risk assessment for Down syndrome with genetic sonogram in women at risk. *Prenat Diagn*, 2008. **28**(12): p. 1144-8.
24. Chen, C.P., et al., Partial trisomy 10q (10q25.1 -->qter) and partial monosomy 13q (13q34-->qter) presenting with fetal pyelectasis: prenatal diagnosis and array comparative genomic hybridization characterization. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2010. **49**(4): p. 539-43.
25. Agathokleous, M., et al., Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013. **41**(3): p. 247-61.