

slettede: ¶

Titel

Persisterende right umbilical vein (PRUV)

Forfattere:

Navn: Richard Farli Stilling: Overlæge Arbejdssted: Regionshospitalet Viborg
Navn: Lise Hald Nielsen Stilling: Afd. læge Arbejdssted: Regionshospitalet Gødstrup
Navn: Laura Vase Stilling: Overlæge Arbejdssted: Regionshospitalet Randers

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Korrespondance

Lise Hald Nielsen
email: lishalni@rm.dk

Status

Første udkast: April 2023
Diskuteret af DFMS dato: 27. april 2023
Korrigeret udkast dato: 23.maj 2023
Endelig guideline dato:
Guideline skal revideres seneste dato: 2025

Indholdsfortegnelse:

| | | |
|--|------|---|
| Resume af kliniske rekommandationer | side | 1 |
| Indledning: | side | 2 |
| Litteratursøgningsmetode: | side | 3 |
| Anatomi og definition: | side | 3 |
| PRUV og risiko for kromosomafvigelser | side | 5 |
| Associerede misdannelser og prognose | side | 6 |
| Referencer: | side | 9 |
| Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere | side | |

Resume af kliniske rekommandationer:

Der er ikke evidens hverken for eller imod at lave invasiv diagnostik ved isoleret "persistent right umbilical vein".

B

| | |
|---|---|
| Ved fund af "persistent right umbilical vein" bør der foretages en gennemscanning inkl. fosterekko mhp. at undersøge for andre misdannelser | A |
|---|---|

| | |
|---|---|
| Hvis der findes isoleret "persistent right umbilical vein" er prognosen god, og der er ikke indikation for yderligere kontrol i graviditeten. | B |
|---|---|

Forkortelser:

| | |
|--------------|---------------------------------|
| CHD: | Congenital heart disease |
| CNV: | Chromosome number variation |
| GA: | Gestations uge |
| Hø: | Højre |
| IUFD: | Intrauterine fetal death |
| IUGR: | Intrauterine growth restriction |
| PRUV: | Persistent right umbilical vein |
| SUA: | Single umbilical artery |
| TOP: | Termination of pregnancy |
| UL: | Ultral lyd |
| UV: | Umbilikal venen |
| V.cava inf.: | Vena cava inferior |
| Ve: | Venstre |

Indledning:

Baggrund:

Persistent right umbilical vein", persisterende højre umbilikal vene (PRUV) er nok den hyppigste detektérbare venøse anomali, som man finder ved misdannelsesscanningen i 2. trimester. Det er uklart belyst, hvorvidt man skal tilbyde invasiv diagnostik ved PRUV, især når det findes som et isoleret fund. Nationalt har vi ikke en ensartet klinisk retningslinje.

- Vi ønskede med denne guideline at kunne finde evidens, der kunne belyse, hvorvidt vi i DK skal tilbyde invasive undersøgelser ved fund af isoleret PRUV, ligesom vi forsøgte at belyse, hvilke andre misdannelser/markører man skal være opmærksom på.

I DK laves der genetisk diagnostik i form af array-CGH på invasive prøver. I litteraturen er disse genetiske tests stort set ikke anvendt til diagnosticering af PRUV, hvilket giver udfordringer i forhold til at vurdere, om der kunne være en ekstra gevinst ved at tilbyde disse undersøgelser.

Definitioner:

Umbilikal venen forløber til højre for galdeblæren, når et tværsnit af abdomen fremstilles på ultralyd.

Afgrænsning af emnet:

- Guideline omhandler kun PRUV og ikke andre venøse misdannelser.
Der er ingen studier tilgængelige, som omhandler langtidsprognosen ved fund af PRUV i føtalstadiet.

Litteratursøgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: 29. marts 2023

Databaser der er søgt i: Pubmed, Medline

Søgetermer: Persistent right umbilical vein, PRUV, fetal venous anomalies

Persistent right umbilical vein AND fetal anatomy, Persistent right umbilical vein AND fetal ultrasound, PRUV, persistent right umbilical vein AND invasive

procedure, persistent right umbilical vein AND chromosomal abnormality

Tidsperiode: 1. okt. 2022 – 1. marts 2023

Sprogområde: Engelsk

Stort set alle artikler før 2010 er ekskluderet, medmindre artiklen har spillet en helt central rolle.
Der er kun medtaget engelsk-sprogede artikler.

Evidensgradering:

Oxford modellen er anvendt til evidens gradering.

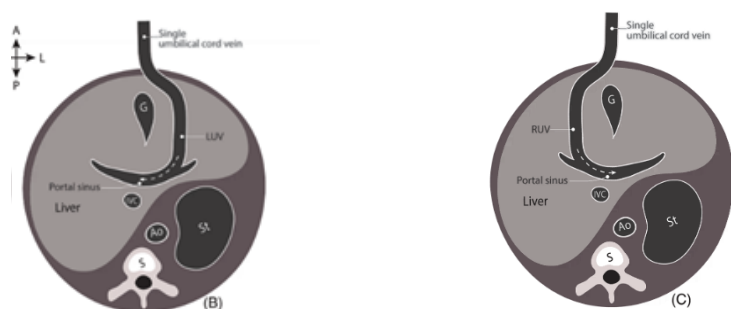
Hovedsageligt har der kun været retrospektive kohorte studier tilgængelige ved litteratursøgningen.

Emneopdelt gennemgang

Anatomi og definition:

"Persistent right umbilical vein", persisterende højre umbilikal vene (PRUV), er beskrevet første gang i 1990 af Jeanty P (1). Indtil da var tilstanden kun beskrevet få gange som enkelte spredte cases.

PRUV beskrives som en variant af umbilikal venens (UV) forløb, intraabdominalt, hvor UV forløber til højre (hø.) for galdeblæren (galdeblæren ses medialt for UV på et tværsnit af abdomen). Det ses på ultralyd (UL) i det transverselle plan, hvor man også oftest vil opdage det ved, at UV tager retning over mod den gastriske ventrikel, som normalt er placeret i venstre side (ve.) af kroppen.



Situs solitus - Normalt

Persistent right umbilical vein

Figur 1: Ref. (Acherman and Evans 2019)(2)

Det føtale venøse system har til opgave at transportere iltrigt blod fra placenta til fostret.

Helt tidligt i embryonet, omkring gestationsuge (GA) 4, domineres det venøse system af 3 sæt parrede vener, som alle drænerer ind i hjertet. Umbilikal venerne, vitelin venerne og cardinal venerne. Umbilikal venerne drænerer korion, vitelin venerne drænerer blommesækken og cardinal venerne drænerer selve embryonet.

Mellem GA 5 og GA 8 udvikles det venøse system markant, bl.a. fordi leveren udvikles. En kompleks kar-rearrangering finder sted pga. udvikling af anastomoser, karvækst- og kardegenerering.

Omkring dette tidspunkt atrofierer hele højre- og den venstre kraniele del af umbilikal venen. Den kaudale del af ve. umbilikal vene bliver det dominerende kar til at lede blodet fra placenta. Det er også omkring dette tidspunkt at den intrahepatiske del af vitelin venen (den ve. portal gren) danner en anastomose med det intrahepatiske segment af umbilikal venen og ductus venosus (3).

Man er ikke helt enig om prævalensen af PRUV som beskrives noget forskelligt (se tabl. 1), men PRUV anses for at være den hyppigste, detektérbare venøse anomali (3).

Det intraabdominale forløb kan ses i både en intrahepatiske variant og en ekstra hepatiske variant (1, 2).

Den intrahepatisk variant er langt hyppigst og står for 95 % af tilfældene (4).

I den intrahepatiske variant løber UV sammen med den hø. portale vene, hvilket giver venen et forløb over mod den gastriske ventrikel (se figur 1). Karrenes forløb i leveren bliver abnormal, men sammenløbet med den hø. portalvene finder sted i sinus venosus, og ductus venosus persisterer,

således at blod fra placenta løber til ductus venosus og videre til vena cava inferior (v. cava inf.). Selve blodfordelingen i fosteret ændres således ikke, og det hæmodynamiske kredsløb er intakt. Ved den ekstrahepatiske variant (ca. 5% af tilfældene) løber UV direkte ind i hø. atrium, eller ind i v. cava inf. lige inden indløbet til hø. atrium eller ind i vena ilica. Leveren bypasses og der er oftest agenesi af ductus venosus. I disse tilfælde vil det ofte betyde et øget kardielt preload, som vil påvirke fosterets hjerte og kredsløb, førende til pumpevigt, hydrops og evt. fosterdød (5). Den ekstrahepatiske variant er derfor en særlig alvorlig form for PRUV, som IKKE betragtes som "isoleret PRUV", uanset om man ser andre misdannelser eller ej. Det er derfor også afgørende at være opmærksom på at ductus venosus er synlig ved ultralyd.

Ductus venosus spiller en kritisk rolle i reguleringen af blodgennemstrømningen til hjertet samt preload. I sidste halvdel af graviditeten foregår dette i samspil med bl.a. trykgradienter, der skabes ved fosterets respirationsbevægelser (4).

Persisterende højre UV ses oftest "isoleret", som det beskrives nedenfor, men det kan også ses sammen med en ve. UV, så begge umbilical vener persisterer, ligesom det kan ses "ikke-isoleret", hvor der er andre misdannelser til stede (se nedenfor). Tilstanden kan også ses som et led i mere komplekse tilstande som heterotaksi og situs inversus (2).

Årsager:

Man kender ikke den endelige årsag til PRUV men forskellige årsagsmekanismer er foreslået, som f.eks. obstruktion pga. trombe tidligt i fosterlivet, folinsyremangel og indtag af teratogener (1, 5, 6).

PRUV og risiko for kromosomafvigelser

Den hyppigste kromosomafvigelse man fandt, ved ikke isoleret PRUV, var T18. Alle disse cases havde multiple misdannelser (se Tabl. 2). Man fandt, i alle de fundne studier, kun to tilfælde med kromosomafvigelser hos fostre med isoleret intrahepatisk PRUV. Én havde en CNV (7) og én havde trisomi 21 (8), men i de fleste studier blev patienter med isoleret PRUV ikke rutinemæssigt undersøgt for kromosomafvigelser.

Det eneste studie, der beskriver at patienterne har fået lavet 1. trimesterskanning er et spansk studie med i alt 43.149 kvinder (9). Kvinderne fik foretaget første trimester risikoberegning. Alle inkluderede fik lavet i alt 3 skanninger, én i hvert trimester. Man fandt her 56 tilfælde af intrahepatisk PRUV, af disse var 46 isolerede. De 10 med associerede misdannelser fik lavet amniocentese, og man fandt ingen kromosomafvigelser. I studiet er det ikke beskrevet, hvilken genetisk test man anvendte.

I Canavans studie fra 2015, et retrospektivt review, der indsamlede data fra 2000 til 2013, beskrives det at der er lavet første trimester skanning med terminsfastsættelse med CRL, men det er ikke beskrevet hvorvidt der er lavet risikoberegning (8).

I de fleste af studierne er det beskrevet, at man har undersøgt med f.eks. NIPT eller kromosomundersøgelse ved associerede misdannelser. Ingen beskriver tydeligt, hvilken genetisk test man har anvendt til at diagnosticere kromosomafvigelserne.

Et stort studie fra Kina (10) angiver, at kvinderne fik lavet NIPT. Der var her 124 tilfælde af PRUV, hvoraf 119 var isolerede. To havde multiple misdannelser og den ene af disse havde T18. Ellers fandt man ingen tilfælde med T13, 18 eller 21.

Kun ét studie beskriver brug af array-CGH (7). Mange af de gennemgåede studier er for gamle til, at array-CGH kunne have været en mulighed. Det er derfor ikke muligt at vurdere om der vil være et positivt gain ved denne metode. Flere studier antager, på baggrund af ældre erfaringer, at der ikke er en sammenhæng mellem isoleret PRUV og kromosomafvigelse og patienterne er derfor ikke genetisk undersøgt.

I en dansk setting vil førstevalget være undersøgelse med array-CGH. Det er derfor svært at afklare om man med fordel skal tilbyde invasiv diagnostik, men som beskrevet i litteraturen finder man meget få tilfælde af syge børn efter fund af isoleret PRUV, hvilket kan tale for, at der ikke er indikation for genetisk udredning i disse tilfælde. Man må dog tage forbehold for lav evidensgrad, dårligt beskrevne studier og meget korte opfølgingsperioder.

Resume af evidens

Evidensgrad

| | |
|--|----|
| Risikoen for kromosomafvigelser ved isoleret PRUV er sandsynligvis lille, dog er brugen af array-CGH begrænset i litteraturen. | 2c |
| Trisomi18 er sandsynligvis den hyppigste kromosomafvigelse ved PRUV med associerede misdannelser | 2b |

Kliniske rekommandationer

Styrke

| | |
|--|---|
| Der er ikke evidens hverken for- eller imod invasiv diagnostik ved isoleret "persistent right umbilical vein". | B |
|--|---|

Associerede misdannelser og prognose

Indtil 1990 var der kun meget få rapporter om PRUV og i den første serie af prænatal diagnosticeret PRUV fra 1990 havde kun 3 af 6 cases isoleret PRUV (1).

I de senere år er der publiceret flere større serier, hvor PRUV er identificeret ved rutine 2. trimester skanning i større populationer, og her angives forekomsten mellem 0,08% og 0,51% (se tabel 1).

I langt de fleste tilfælde (59,0 % - 96,0 %) findes PRUV som isoleret fund (se tabel 1).

Af mindre anomalier, der synes at være associeret med PRUV er SUA (single umbilical artery) forholdsvis hyppigt (5, 11) men i de tilfælde er outcome normalt.

Omvendt kan PRUV sammen med ductus venosus agensi kan være tegn på, at der er tale om den "ekstrahepatiske variant", som har en dårlig prognose (se baggrundsafsnittet).

I de tilfælde, hvor der er associerede større anomalier er "Congenital heart disease" (CHD) det hyppigste fund, men der forekommer associerede misdannelser i alle andre organsystemer, og især er misdannelser i urinvejene og genitalier nævnt i flere studier (7, 9).

Der også fundet misdannelser i andre organsystemer (skelettet, hjernen, gastrointestinalt mm.), og det er en bred vifte af flere forskellige misdannelser, som ses i de forskellige organsystemer. Ligeledes er der tale om mange forskellige hjertemisdannelser. Som eksempel, se tabel 3 som er fra studiet af Canavan et al. fra 2016 (8).

Der er en enkelt undersøgelse, der finder en let øget forekomst af IUGR (11), men det er ikke fundet i andre undersøgelser.

Prognosen hos fostre med isoleret PRUV er god, dog er der ikke fundet studier, som beskriver langtidsprognosen. Prognosen hos fostre med associerede misdannelser er afhængig af de associerede misdannelser.

Tabel 1

| Reference | Antal skanninger | Total antal PRUV | Isolerede PRUV |
|-------------------------|------------------|------------------|----------------|
| Canavan 2016 (8) | 150.017 | 313 (0,21 %) | 218 (69,7 %) |
| Weichert 2011 (5) | 46.653 | 39 (0,08 %) | 29 (74,4 %) |
| Lide 2016 (11) | 166.548 | 240 (0,14%) | 183 (76,25 %) |
| Wolman 2002 (12) | 8950 | 17 (0,19 %) | 13 (76,5 %) |
| Martinez 2013 (13) | 20.426 | 22 (0,11 %) | 13 (59 %) |
| Krzyzanowski 2019 (6) | 2360 | 12 (0,51%) | 9 (75,0 %) |
| Li J. 2020 (7) | 435.428 | 756 (0,17 %) | 654 (86,5 %) |
| Pei-Yoin Yang 2007 (14) | 1302 | 6 (0,46 %) | 5 (83,3 %) |
| Gou 2022 (10) | 46.179 | 124 (0,27 %) | 118 (96,0 %) |
| Adiego-Calvo 2016 (9) | 43.149 | 56 (0,13 %) | 46 (82,1 %) |

Prævalensen af isoleret PRUV i de forskellige studier

Tabel 2

| Reference | Minor anomali | Major anomali | Aneuploidy | TOP | IUFD/ neonatal død |
|-------------------------|---------------|---------------|---|-----|-----------------------|
| Weichert 2016 (5) | 2 | 8 | 1 (T18) | 2 | 0 |
| Lide 2016 (11) | 17 | 46 | 3 (2 T18, 1 Turner) | | 1 |
| Canavan 2016 (8) | 28 | 24 | 5 (3 T18, 2 T21) den ene med T21 havde isoleret PRUV | 1 | 3 |
| Wolman 2002 (12) | 0 | 4 | 0 | 2 | |
| Martinez 2013 (13) | 3 | 6 | 0 | 3 | 1 |
| Krzyzanowski 2019 (6) | 0 | 3 | 1 (triploidi) | 0 | 0 |
| Li J 2020 (7) | 15 | 102 | 2 (2 T18) + 3 CNV, hvoraf 1 med CNV havde isoleret PRUV | 38 | 2 |
| Pei-Yoin Yang 2007 (14) | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gou 2022 (10) | 3 | 2 | 1 (T18) | 2 | 0 |
| Adiego-Calvo 2016 (9) | 3 | 7 | 0 | ? | 0 |

Outcome ved ikke-isoleret PRUV.

Termination of pregnancy (TOP), Intrauterine fetal death (IUFD), Chromosome number variation (CNV)

Tabel 3

Congenital Heart Defects Identified

| Defect | n ^a |
|------------------------------------|----------------|
| Atrial septal defect | 2 |
| Atrioventricular septal defect | 4 |
| Double-outlet right ventricle | 3 |
| Ebstein anomaly | 1 |
| Hypoplastic left heart syndrome | 1 |
| Pulmonary atresia | 2 |
| Tetralogy of Fallot | 1 |
| Transposition of the great vessels | 1 |
| Ventricular septal defect | 4 |

^a Flere fostre havde multiple anomalier (Canavan & Hill, 2016) (8)

| <i>Resume af evidens</i> | <i>Evidensgrad</i> |
|---|--------------------|
| Ved fund af PRUV vil op mod 20% ca. have associerede misdannelser . | 1b |
| Misdannelser associeret til PRUV kan forekomme i stort set alle organsystemer men hyppigst ses SUA og hjertemisdannelser af forskellig art. | 1c |

| <i>Kliniske rekommandationer</i> | <i>Styrke</i> |
|---|---------------|
| Ved fund af PRUV bør der laves en gennemskanning inkl. fosterekko og ductus venosus, mhp. andre misdannelser. | A |
| Ved isoleret PRUV er prognosen god, og der er ikke indikation for yderligere kontrol i graviditeten eller postpartum. | B |
| Den ekstrahepatiske variant bør betragtes som en alvorligere form for PRUV, og IKKE betragtes som "isoleret PRUV", uanset om man ser andre misdannelser eller ej. | A |

Kodning:

Persistent right umbilical vein har på nuværende tidspunkt ikke en selvstændig diagnose, men kan kodes som venøs anomali, Kode: DQ268 Anden medfødt misdannelse i de store vener. I skrivende stund arbejdes der på at få lavet en særskilt diagnosekode for PRUV i Astria.

Referenceliste:

1. Jeanty P. Persistent right umbilical vein: an ominous prenatal finding? *Radiology*. 1990;177(3):735-8.
2. Acherman RJ, Evans WN. Persistent right umbilical vein in isomerism. *Prenat Diagn*. 2019;39(13):1220-4.
3. Yagel S, Kivilevitch Z, Cohen SM, Valsky DV, Messing B, Shen O, et al. The fetal venous system, part I: normal embryology, anatomy, hemodynamics, ultrasound evaluation and Doppler investigation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(6):741-50.
4. Yagel S, Kivilevitch Z, Cohen SM, Valsky DV, Messing B, Shen O, et al. The fetal venous system, Part II: ultrasound evaluation of the fetus with congenital venous system malformation or developing circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(1):93-111.
5. Weichert J, Hartge D, Germer U, Axt-Flidner R, Gembruch U. Persistent right umbilical vein: a prenatal condition worth mentioning? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(5):543-8.

6. Krzyżanowski A, Swatowski D, Gęca T, Kwiatek M, Stupak A, Woźniak S, et al. Prenatal diagnosis of persistent right umbilical vein - Incidence and clinical impact. A prospective study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2019;59(1):77-81.
7. Li J, Yuan Q, Ding H, Yang Z, Wang B, Wang B. Ultrasonic detection of fetal persistent right umbilical vein and incidence and significance of concomitant anomalies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):610.
8. Canavan TP, Hill LM. Neonatal Outcomes in Fetuses With a Persistent Intrahepatic Right Umbilical Vein. *J Ultrasound Med.* 2016;35(10):2237-41.
9. Adiego-Calvo I, Saviron-Cornudella R, Martinez-Payo C, Rubio-Aranda E, Sancho-Sauco J, Cisneros-Gimeno AI, et al. Are congenital malformations more frequent in fetuses with intrahepatic persistent right umbilical vein? A comparative study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016;55(6):782-5.
10. Gou Z, Yan X, Sun B, Zhang J, Liu H, Ni C. A large-scale investigation by ultrasound of fetal hepatic venous system variants in China. *Med Ultrason.* 2022;24(2):160-6.
11. Lide B, Lindsley W, Foster MJ, Hale R, Haeri S. Intrahepatic Persistent Right Umbilical Vein and Associated Outcomes: A Systematic Review of the Literature. *J Ultrasound Med.* 2016;35(1):1-5.
12. Wolman I, Gull I, Fait G, Amster R, Kupferminc MJ, Lessing JB, et al. Persistent right umbilical vein: incidence and significance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(6):562-4.
13. Martinez R, Gamez F, Bravo C, Sánchez P, Orizales C, Ortiz L, et al. Perinatal outcome after ultrasound prenatal diagnosis of persistent right umbilical vein. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;168(1):36-9.
14. Yang PY, Wu JL, Yeh GP, Chou PH, Hsu JC, Hsieh CT. Prenatal diagnosis of persistent right umbilical vein using three-dimensional sonography with power Doppler. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007;46(1):43-6.

Appendikser:

Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere