

Stor nakkefold og normal karyotype: Udredning og rådgivning

Baggrund

Det er efterhånden veldokumenteret at fostre med stor nakkefold og normale kromosomer har øget risiko for føtal død, betydelige anomalier og sjældne genetiske syndromer.

Indførelse af nakkefoldskanning til alle gravide understreger behovet for et ensartet udredningstilbud samt fyldestgørende og nuanceret rådgivning til denne gruppe gravide.

Sammenhæng mellem nakkefoldens størrelse og graviditetsudfald.

Begrebet ”forstørret nakkefold” er pr definition en nakkefold større end 95 percentilen, hvilket svarer til større end 2,1 mm ved CRL 45 mm, stigende til 2,7 mm ved CRL 84 mm, se tabel. 99 percentilen er ca. 3,5 mm og er relativt uafhængig af gestationsalderen i perioden CRL 45-84 mm.

I det følgende er nakkefold mindre end 95 percentilen defineret som baggrundsrisikoen.

Risiko er angivet på *1. trimester undersøgelsestidspunktet*, dvs uge 12-14

Nakkefold	Intrauterin død	Betydende anomalier inkl hjertemisdannelser	Hjertemisdannelse	Rask levendefødt
Normal karyotype				
< 95 centil (baggrundsrisiko)	1,3%	1,6%	0,7%	97%
95-99 centil	1,3%	2,5 %	1,8%	96,6%
3,5-4,4 mm	2,7%	10%	3,5%	88,7%
4,5-5,4 mm	3,4%	18,5%	6,4%	75 %
5,5-6,4 mm	10,1%	24,2%	12,7%	60,6%
≥ 6,5 mm	19%	46,2%		42%

Intrauterin fosterdød

Risikoen for intrauterin fosterdød stiger eksponentielt med nakkefoldens størrelse. De fleste af disse fostre dør inden 20 uger, og er oftest associeret med progression af nakkefoldens størrelse og udvikling af egentlig føtal hydrops.

Betydende fosteranomalier

Risiko for fødsel af barn med betydelige anomalier stiger eksponentielt med nakkefoldens størrelse, se ovenstående tabel.

Betydelige anomalier er her defineret som misdannelser, der kræver medicinsk og/eller kirurgisk behandling eller resulterer i mentalt handikap.

Det skal bemærkes at risikoen for betydelige anomalier er øget 60% i forhold til baggrundsrisikoen allerede ved en nakkefold mellem 95 og 99 centilen.

Mellem 95 og 99 centilen er risikoen for hjertefejl alene mere end 2 x baggrundsrisikoen, og denne risiko stiger ligeledes eksponentielt med nakkefoldens størrelse.

Mentalt handikap

Angående sammenhængen mellem forstørret nakkefold og risiko for mentalt handikap er litteraturen præget af mange små studier med manglende, kort eller varierende follow-up tid efter fødslen, hvorfor der er stor usikkerhed på de enkelte tal/risici.

Der er ligeledes udbredt mangel på studier medinddragende kontrolgruppe.

Den tilgængelige litteratur tyder dog på, at såfremt der ikke findes misdannelser ved 2. trimester skanning, skønnes risikoen for mentalt handikap at være mindre end 5%

Sjældne syndromer

På nuværende tidspunkt er mere end 100 sjældne syndromer, herunder genetiske syndromer, beskrevet associeret med stor nakkefold.

Da prævalensen af de enkelte syndromer er meget lav, er risikoen for at et foster med forstørret nakkefold har et syndrom stadigvæk lav, om end øget i forhold til baggrundsrisikoen.

En del af disse syndromer er forbundet med anomalier der kan findes ved udvidet skanning, herunder føtal ekkokardiografi i 2. trimester.

Udredning

Nakkefold mellem 95 og 99 centilen

Af ovenstående fremgår at risikoen for betydende anomalier – herunder især hjertefejl, er øget allerede ved denne nakkefoldstørrelse.

Denne gruppe bør derfor have tilbudt sen gennemskanning samt en fosterherteskaning.

Nakkefold 95 centil	CRL
2,1 mm	45 mm
2,2 mm	49 mm
2,3 mm	55 mm
2,4 mm	61 mm
2,5 mm	67 mm
2,6 mm	74 mm
2,7 mm	84 mm

Nakkefold større end 99 centilen (3,5 mm)

Denne gruppe bør have tilbudt tidlig misdannelsesskanning og herteskaning som supplement til 2. trimester misdannelsesskanning og fosterekkokardiografi (typisk uge 20-22)

Supplerende undersøgelser

Da parvovirus B-19 infektion hos fostret er beskrevet associeret med stor nakkefold (over 99 centil), bør man ved NF over 3,5 mm, såfremt den tidlige gennemskanning er normal, screene moderen for parvovirus B-19 infektion.

Ved persisterende nakkefold/nakkeødem (efter uge 15) eller udvikling af hydrops bør moderen screenes for infektion med TORCH-prøver, også selvom fostret dør eller der vælges ab. pro.

Rådgivning

Rådgivningen i forbindelse med fund af stor nakkefold bør indeholde alle ovenstående aspekter, og denne rådgivning bør optimalt finde sted samtidigt med at der orienteres om muligheden for invasiv diagnostik.

August 2005

Karin Sundberg/Olav Bjørn Petersen på vegne af DSOG's ultralyd gruppe.

Referencer

- (1) Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaides KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. *J Med Genet* 1998; 35(3):222-224.
- (2) Hyett J, Moscoso G, Nicolaides K. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997; 69(2):207-216.
- (3) Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999; 318(7176):81-85.
- (4) Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21(4):338-341.
- (5) Sebire NJ, Snijders RJ, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks' gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997; 90(6):943-946.
- (6) Nicolaides KH, Warenski JC, Rodeck CH. The relationship of fetal plasma protein concentration and hemoglobin level to the development of hydrops in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152(3):341-344.
- (7) Senat MV, De Keersmaecker B, Audibert F, Montchamont G, Frydman R, Ville Y. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn* 2002; 22(5):345-349.
- (8) Sebire NJ, Bianco D, Snijders RJ, Zuckerman M, Nicolaides KH. Increased fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks: is screening for maternal-fetal infection necessary? *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(2):212-215.
- (9) Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998; 352(9125):343-346.
- (10) Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(5):1330-1335.

- (11) Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaidis KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14(5):307-310.
- (12) Nicolaidis KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan RS, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988; 1(8594):1073-1075.
- (13) Snijders RJ, Brizot ML, Faria M, Nicolaidis KH. Fetal exomphalos at 11 to 14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995; 14(8):569-574.
- (14) Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaidis KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(1):9-17.
- (15) Von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, Nicolaidis KH, Brand-Saberi B. Morphological classification of nuchal skin in human fetuses with trisomy 21, 18, and 13 at 12-18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol (Berl)* 1998; 197(2):105-124.
- (16) Von Kaisenberg CS, Nicolaidis KH, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14(3):823-826.
- (17) Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(2):102-105.
- (18) Huggon IC, Turan O, Allan LD. Doppler assessment of cardiac function at 11-14 weeks' gestation in fetuses with normal and increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24(4):390-398.
- (19) Muller MA, Pajkrt E, Bleker OP, Bonsel GJ, Bilardo CM. Disappearance of enlarged nuchal translucency before 14 weeks' gestation: relationship with chromosomal abnormalities and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24(2):169-174.
- (20) Nicolaidis K, Snijders R, Heath V, Souka A, Von Kaisenberg CS, Sebire N. *The 11-13+6 week scan*. 2 ed. London: Fetal Medicine Foundation, 2004.
- (21) Maymon R, Jauniaux E, Cohen O, Dreazen E, Weinraub Z, Herman A. Pregnancy outcome and infant follow-up of fetuses with abnormally increased first trimester nuchal translucency. *Hum Reprod* 2000; 15(9):2023-2027.
- (22) Cha'ban FK, Van Splunder P, Los FJ, Wladimiroff JW. Fetal outcome in nuchal translucency with emphasis on normal fetal karyotype. *Prenat Diagn* 1996; 16(6):537-541.
- (23) Adekunle O, Gopee A, el Sayed M, Thilaganathan B. Increased first trimester nuchal translucency: pregnancy and infant outcomes after routine screening for Down's syndrome in an unselected antenatal population. *Br J Radiol* 1999; 72(857):457-460.
- (24) Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaidis KH. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(6):610-614.
- (25) Bilardo CM, Muller MA, Pajkrt E. Outcome of fetuses with increased nuchal translucency. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13(2):169-174.
- (26) Mangione R, Guyon F, Taine L, Wen ZQ, Roux D, Vergnaud A et al. Pregnancy outcome and prognosis in fetuses with increased first-trimester nuchal translucency. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16(6):360-363.

- (27) Hyett JA. Increased nuchal translucency in fetuses with a normal karyotype. *Prenat Diagn* 2002; 22(10):864-868.
- (28) Pajkrt E, Mol BW, Bleker OP, Bilardo CM. Pregnancy outcome and nuchal translucency measurements in fetuses with a normal karyotype. *Prenat Diagn* 1999; 19(12):1104-1108.
- (29) Mavrides E, Cobian-Sanchez F, Tekay A, Moscoso G, Campbell S, Thilaganathan B et al. Limitations of using first-trimester nuchal translucency measurement in routine screening for major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(2):106-110.
- (30) Hiippala A, Eronen M, Taipale P, Salonen R, Hiilesmaa V. Fetal nuchal translucency and normal chromosomes: a long-term follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(1):18-22.
- (31) Atzei A, Gajewska K, Huggon IC, Allan L, Nicolaides KH. Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26(1):154-157.
- (32) Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* 2002; 22(4):308-315.